Adrian COVIC

Nefrologie

Principii teoretice și practice

M. Apetrii, Ș. Ardeleanu, M. Covic, L. Florea,
S. Hogaș, I. Mititiuc, I. Nistor, M. Onofriescu,
L. Segall, D. Siriopol, G. Veisa, C. Volovăț,
L.Voroneanu

Colecția NEPHROS 3

DEMIURG

Adrian COVIC

(coordonator)

NEFROLOGIE

PRINCIPII TEORETICE ŞI PRACTICE

Prefață de Prof. Dr. Gabriel Ungureanu

Casa Editorială *Demiurg*®
Iaşi ✻ 2011

Redactori: *Şerban Ardeleanu*
Tamara Avasiloaiei

Casa Editorială *Demiurg*®
(acreditată de CNCSIS în 2003, reacreditată 2006 şi în 2010)

✉ Şoseaua Păcurari nr. 68, bl. 550, sc. B, et. 4, ap. 16,
700547 - Iaşi, România
☎ 0232/25.70.33; 0745/37.81.50; 0727/840.275

E-mail: ceddemiurg@gmail.com; ceddemiurg@yahoo.fr
www.librariademiurg.com

Consilier editorial: dr. Alexandrina Ioniţă

Director Marketing: Irina Croitoru
(☎ 0740/08.20.05).
Editura răspunde la comenzi în limita tirajului disponibil.

© **Casa Editorială *Demiurg*®**
Reproducerea în orice formă, inclusiv prin xerocopiere, fără acordul scris al editurii, intră sub incidenţa legii drepturilor de autor.

Toate drepturile rezervate.
Nicio parte a acestei publicaţii nu poate fi reprodusă sau transmisă, în nicio formă, fără acordul scris al editurii, fără a intra sub incidenţa legii drepturilor de autor.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Nefrologie : principii teoretice şi practice / coord.: Adrian Covic. - Iaşi : Casa Editorială Demiurg, 2011
Bibliogr.
ISBN 978-973-152-236-4

I. Covic, Adrian (coord.)

616.61

CUPRINS

Prefață
(Prof. Dr. Gabriel Ungureanu) 19

Capitolul 1
Anatomia și fiziologia rinichilor
(M. Covic, A. Covic, Ş. Ardeleanu)..... 21
1.1. Principalele funcții ale rinichiului 22
1.2. Anatomia renală 22
1.3. Filtrarea glomerulară 29
1.4. Funcțiile tubulare (fiziologia tubulară) 31
1.5. Funcția endocrină a rinichiului 35

Capitolul 2
Abordarea clinică a pacientului nefrologic
(L. Florea, M. Covic, Ş. Ardeleanu, P. Gusbeth, A. Covic)..... 37
2.1. Anamneza 37
2.2. Examenul fizic 43

Capitolul 3
Investigațiile paraclinice la pacientul nefrologic
(I. Nistor, C. Volovăț, I. Mititiuc, M. Covic, A. Covic)..... 49
3.1. Determinarea funcției excretorii renale 49
3.2. Examenul de urină 53
3.3. Determinarea și evaluarea proteinuriei 61
3.4. Diagnosticul și evaluarea hematuriei 64
3.5. Investigații biochimice la pacientul renal 70
3.6. Investigații imunologice la pacientul renal 74
3.7. Investigații paraclinice la pacientul cu boală renală – noutăți 75
3.8. Explorări imagistice în nefrologie 76
3.9. Puncția-biopsie renală 84

Capitolul 4
Tulburările hidroelectrolitice
(A. Covic, M. Apetrii, M. Covic)..... 89
4.1. Generalități 89
4.2. Deshidratarea intracelulară 97
4.3. Deshidratarea extracelulară 101

4.4. Hiperhidratarea extracelulară 104
4.5. Hiponatremia 106
4.6. Hipo- şi hiperkaliemiile 122
4.7. Echilibrul fosfocalcic 137

Capitolul 5
Tulburările echilibrului acido-bazic
(M. Covic, A. Covic, Ş. Ardeleanu) 149
5.1. Producţia de acizi şi baze endogene 149
5.2. Evaluarea clinică a tulburărilor acido-bazice 153

Capitolul 6
Nefropatiile glomerulare
(L. Segall, A. Covic) 167
6.1. Definiţie 167
6.2. Patogeneză 167
6.3. Anatomie patologică 168
6.4. Clasificare 169
6.5. Sindromul nefritic acut 171
6.6. Sindromul nefrotic 171
6.7. Nefropatia cu leziuni minime 181
6.8. Glomeruloscleroza focală şi segmentară 188
6.9. Nefropatia membranoasă 197
6.10. Nefropatia cu IgA 203
6.11. Glomerulonefritele membrano-proliferative 215
6.12. Glomerulonefritele extracapilare 222
6.13. Glomerulonefrite secundare post-infecţioase 229

Capitolul 7
Nefropatia diabetică
(G. Veisa, E. Moţa, Ş. Ardeleanu, L. Segall) 233
7.1. Definiţie 233
7.2. Incidenţa şi prevalenţa nefropatiei diabetice 234
7.3. Istoria naturală a nefropatiei diabetice stadializare 234
7.4. Patogeneza 237
7.5. Screening pentru depistarea nefropatiei diabetice 242
7.6. Diagnosticul nefropatiei diabetice 244
7.7. Diagnosticul diferenţial 252
7.8. Evoluţie. Prognostic 252
7.9. Prevenţia şi tratamentul nefropatiei diabetice 252

Capitolul 8
Lupusul eritematos sistemic şi nefropatia lupică
(L. Florea, L. Segall, A. Covic) 271

8.1. Definiție 271
8.2. Epidemiologie 271
8.3. Etiologie 271
8.4. Patogeneză 273
8.5. Manifestări clinice 275
8.6. Explorări paraclinice 279
8.7. Tratament 286

Nefropatia lupică (NL)
8.8. Patogeneză 289
8.9. Anatomie patologică 290
8.10. Manifestări clinice 293
8.11. Monitorizarea nefropatiei lupice 294
8.12. Evoluție. Prognostic 294
8.13. Tratament 295

Capitolul 9
Vasculitele
(L. Florea, L. Segall, A. Covic) 303
9.1. Introducere 303
9.2. Clasificare 303
9.3. Poliarterita nodoasă (PAN) 304
9.4. Vasculitele necrozante pauci-imune (asociate cu ANCA) 309
9.5. Purpura reumatoidă (Schönlein-Henoch) 332
9.6. Crioglobulinemiile 333

Capitolul 10
Afectarea renală în boli sistemice
(D. Siriopol, A. Covic, L. Segall) 337
10.1. Afectarea renală în poliartrita reumatoidă 337
10.2. Afectarea renală în sindromul sjögren 338
10.3. Afectarea renală în sclerodermie 339
10.4. Afectarea renală în ciroza biliară primitivă 340
10.5. Afectarea renală în bolile inflamatorii intestinale 340
10.6. Afectarea renală în siclemie 343
10.7. Afectarea renală în bolile tiroidiene 343
10.8. Afectarea renală în sarcoidoză 345
10.9. Afectarea renală în oncologie 347
10.10. Sindromul anticorpilor antifosfolipidici (SAPL) 348

Capitolul 11
Microangiopatiile trombotice
(L. Segall, A. Covic) 355
11.1. Purpura trombocitopenică trombotică 355
11.2. Sindromul hemolitic și uremic (SHU) 359

Capitolul 12
Paraproteinemiile
(L. Segall, A. Covic) 369
12.1. Mielomul multiplu 370
12.2. Afectarea renală în mielomul multiplu 376
12.3. Amiloidoza 385

Capitolul 13
Nefropatiile tubulo-interstiţiale
(I. Mititiuc) 393
13.1. Definiţii 393
13.2. Epidemiologie 395
13.3. Nefritele tubulointerstiţiale cronice – trăsături generale 395
13.4. Nefrita interstiţială acută (NIA) 409

Capitolul 14
Litiaza reno-urinară
(C. Pricop, I. Nistor, A. Pricop) 417
14.1. Introducere 417
14.2. Epidemiologie 417
14.3. Etiopatogenie 418
14.4. Factori de risc ai litogenezei 419
14.5. Clasificarea calculilor 420
14.6. Diagnosticul litiazei urinare 420
14.7. Complicaţiile litiazei 427
14.8. Tratamentul litiazei 428

Capitolul 15
Infecţiile tractului urinar
(L. Florea, I. Mititiuc, M. Covic) 433
15.1. Definiţie 433
15.2. Incidenţă 434
15.3. Clasificare 434
15.4. Etiopatogenie 436
15.5. Forme clinice 438

Capitolul 16
Bolile genetice renale
(I. Mititiuc, A. Dominte, V. Gorduza, L. Segall) 453
Boala polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă
16.1. Definiţie, trăsături de bază ale ADPKD 453
16.2. Epidemiologie 453
16.3. Genetică, biologie moleculară 453
16.4. Iniţierea formării şi creşterea chiştilor 455

16.5. Manifestări clinice 456
16.6. Diagnostic 459
16.7. Prognostic 460
16.8. Tratament 464

Alte boli genetice
16.9. Alte glomerulopatii ereditare 467
16.10. Sindromul Alport 467
16.11. Boala membranelor bazale subțiri 471
16.12. Boala Fabry 472

Capitolul 17
Hipertensiunea arterială
(Ş. Ardeleanu, M. Iurciuc, D. Gaiță, O. Schiller, A. Schiller) 477
17.1. Epidemiologie 477
17.2. Clasificare 478

Hipertensiunea arterială esențială
17.3. Fiziopatologie 479
17.4. Modele hemodinamice de hipertensiune arterială esențială 483
17.5. Complicații cardiovasculare ale hipertensiunii arteriale esențiale 484
17.6. Clasificarea şi riscul hipertensiunii arteriale 486
17.7. Evaluarea inițială a bolnavului cu hipertensiune arterială 487
17.8. Tratament 488

Hipertensiunea arterială secundară
(L. Voroneanu, Ş. Ardeleanu, L. Segall, A. Covic)
17.9. Hipertensiunea arterială secundară bolilor renale 498
17.10. Hipertensiunea arterială malignă 522

Capitolul 18
Insuficiența renală acută
(A. Covic, A. Schiller, O. Schiller, L. Voroneanu, M. Apetrii, S. Hogaş, I. Maftei, L. Tuță) 531
18.1. Definiții 531
18.2. Epidemiologie 532
18.3. Clasificare 535
18.4. Etiologie 535
18.5. Fiziopatologie 538
18.6. Diagnosticul leziunii acute a rinichilor 543
18.7. Evoluție şi prognostic 551
18.8. Tratament 552
18.9. Insuficiența renală acută secundară sindromului de strivire ("crush syndrome") 563

18.10. Insuficiența renală acută secundară administrării substanțelor de contrast iodate 564
18.11. Insuficiența renală acută la substanțe toxice 566
18.12. Febra hemoragică cu sindrom renal (infecția cu hantavirus) 566
18.13. Afectarea renală în leptospiroză 571

Capitolul 19
Boala cronică de rinichi
(A. Covic, M. Onofriescu, M. Apetrii, Ş. Ardeleanu) 579
19.1. Definiție și stadializare 579
19.2. Epidemiologie 580
19.3. Progresia bolii cronice de rinichi 582
19.4. Fiziopatologia sindromului uremic 590
19.5. Manifestări clinice 604
19.6. Abordarea terapeutică a pacientului cu boală cronică de rinichi 609

Capitolul 20
Terapii de substituție a funcției renale 625
Hemodializa
(S. Hogaș, M. Apetrii, M. Busuioc, D. Siriopol, A. Covic)
20.1. Introducere 625
20.2. Momentul inițierii 625
20.3. Principii fiziologice – mecanismele transportului solviților 627
20.4. Aparatul de dializă 628
20.5. Abordul vascular 630
20.6. Prescrierea dializei și eficiența acesteia 632
20.7. Complicații intradialitice 633
20.8. Metode alternative 634
20.9. Supraviețuire 635

Dializa peritoneală
(L. Segall)
20.10. Avantajele, dezavantajele, indicațiile și contraindicațiile dializei peritoneale 637
20.11. Anatomia și fiziologia peritoneului ca membrană de dializă 639
20.12. Regimurile de dializă peritoneală 641
20.13. Accesul peritoneal 642
20.14. Sistemele de dializă peritoneală 643
20.15. Soluțiile de dializă peritoneală 643
20.16. Măsurarea funcției peritoneale. Dializa peritoneală adecvată. Prescrierea dializei peritoneale 645
20.17. Complicațiile principale ale dializei peritoneale 646

Alte tehnici de epurare extrarenală
(C. Volovăț, M. Apetrii)
Plasmafereza
20.18. Definiție **657**
20.19. Indicații **657**
20.20. Complicații **660**
Dializa hepatică
20.21. Principii generale **661**
20.22. Indicații **662**

Transplantul renal
(A. Covic, P. Cianga, S. Hogaș)
20.23. Introducere **664**
Imunologia transplantului
20.24. Imunitatea umorală și celulară **668**
20.25. MHC – complexul major de histocompatibilitate **669**
20.26. Activarea limfocitelor **671**
20.27. Antigene minore de histocompatibilitate **678**
20.28. Tipuri de alorecunoaștere **678**
Evaluarea pre-transplant
20.29. Evaluarea pretransplant **680**
20.30. Primitorul **682**
20.31. Donatorul **684**
Terapia imunosupresoare
20.32. Terapia imunosupresoare **687**
Complicațiile transplantului
20.33. Complicațiile chirurgicale **691**
20.34. Complicațiile infecțioase **692**
20.35. Rejetul **693**

Capitolul 21
Terapia imunosupresoare
(L. Voroneanu, L. Segall)..... **701**
21.1. Corticoterapia sistemică **701**
21.2. Imunosupresoarele citostatice **706**
21.3. Anticorpii monoclonali **714**

Capitolul 22
Rinichiul și medicamentele
(G. Veisa, C. Lupușoru, Ș. Ardeleanu) **719**
22.1. Factori favorizanți pentru inducerea unor efecte adverse ale medicamentelor la nivel renal **719**
22.2. Mecanisme de acțiune implicate în realizarea efectelor adverse ale unor medicamente **720**

22.3. Particularități de farmacocinetică implicate în efectele adverse ale medicamentelor, la nivel renal 720
22.4. Particularități de farmacocinetică și farmacodinamie la pacienții renali 723
22.5. Medicamentele pot determina în anumite condiții, apariția unor nefropatii medicamentoase 726

Capitolul 23
Afectarea renală în sarcină
(M. Onofriescu, M. Covic) 729
23.1. Modificări fiziologice în sarcină 729
23.2. Hipertensiunea arterială în sarcină 730
23.3. Infecțiile de tract urinar în sarcină 732
23.4. Sarcina la pacientele cu boală cronică de rinichi 734

Capitolul 24
Afectarea renală în bolile hepatice
(M. Voiculescu, D. Zilișteanu, G. Ismail, I. Nistor) 737
24.1. Introducere 737
24.2. Bolile renale asociate infecției cu virusul hepatitei B 738
24.3. Afectarea renală în infecția cu virusul hepatitei C 745
24.4. Sindromul hepato-renal 751

Capitolul 25
Afectarea renală la vârstnic
(M. Apetrii, G. Veisa) 761
25.1. Modificări anatomice 761
25.2. Mediatori ai leziunilor renale legate de vârstă 762
25.3. Modificări funcționale 764
25.4. Infecțiile de tract urinar 765
25.5. Boala reno-vasculară la vârstnic 766
25.6. Afectarea glomerulară 767
25.7. Insuficiența renală acută la vârstnic – particularități 767
25.8. Boala cronică de rinichi 768

ANEXE
(Ş. Ardeleanu) 771
Anexa 1 - Valori biologice normale 773
Anexa 2 - Ajustarea dozelor de medicamente la pacienții cu insuficiență renală 775

PLANȘE 785

COLECTIVUL DE AUTORI

- **Mugurel Apetrii**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Şerban Ardeleanu**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Mihaela Busuioc**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon" – *Iaşi*
- **Petre Cianga**, Disciplina de Imunologie şi Imunopatologie, UMF – *Iaşi*
- **Adrian Covic**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Maria Covic**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Ana-Maria Dominte**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon" – *Iaşi*
- **Laura Florea**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Dan Gaiță**, Institutul de Boli Cardiovasculare, Clinica de Cardiologie Preventivă şi Recuperare Cardiovasculară, UMF – *Timişoara*
- **Eusebiu Vlad Gorduza**, Disciplina de Genetică Medicală, UMF – *Iaşi*
- **Paul Gusbeth-Tatomir**, Centrul de Dializă – *Piteşti*
- **Simona Hogaş**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Gener Ismail**, Centrul de Medicină Internă şi Nefrologie Fundeni, UMF – *Bucureşti*
- **Mircea Iurciuc**, Institutul de Boli Cardiovasculare, Clinica de Cardiologie Preventivă şi Recuperare Cardiovasculară, UMF – *Timişoara*
- **Cătălina Lupuşoru**, Disciplina de Farmacologie-Algeziologie, UMF – *Iaşi*
- **Irinel Maftei**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon" – *Iaşi*
- **Irina Mititiuc**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Eugen Moța**, Compartimentul Clinic de Nefrologie, Spital Clinic de Urgență, UMF – *Craiova*
- **Ionuț Nistor**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Mihai Onofriescu**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Adriana Pricop**, Departamentul de Radiologie, Clinica a III-a Chirurgie, Spitalul „Sf. Spiridon" – *Iaşi*
- **Cătălin Pricop**, Clinica de Urologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Adalbert Schiller**, Spitalul Clinic de Urgență, UMF – *Timişoara*
- **Oana Schiller**, Centrul de Dializă – *Timişoara*
- **Liviu Segall**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Dimitrie Siriopol**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Liliana Tuță**, Clinica de Nefrologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, UMF – *Constanța*
- **Gabriel Veisa**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Mihai Voiculescu**, Centrul de Medicină Internă şi Nefrologie Fundeni, UMF – *Bucureşti*
- **Carmen Volovăț**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon" – *Iaşi*
- **Luminița Voroneanu**, Clinica de Nefrologie, Spitalul „Dr. C. I. Parhon", UMF – *Iaşi*
- **Diana Zilişteanu**, Centrul de Medicină Internă şi Nefrologie Fundeni, UMF – *Bucureşti*

LISTĂ DE ABREVIERI

AACE = Ac anti-celule endoteliale
AAN = anticorpi antinucleari
Ac = anticorpi
Ac ACL = anticorpi anticardiolipinici
ACTH = hormon adrenocorticotrop
ADH = hormon antidiuretic
ADPKD = *autosomal dominant polycystic kidney disease* (boală polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă)
Ag = antigeni
AGE = *advanced glycation end products* (produși finali de glicozilare avansată)
AGL = acizi grași liberi
AGMN = acizi grași polinesaturați
AINS = antiinflamatoare non-steroidiene
AJG = aparat juxtaglomerular
ANCA = *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* (Ac anti citoplasma neutrofilelor)
APC = *antigen presenting cells* (celule prezentatoare de antigen)
APL = Ac antifosfolipidici
APTR = angioplastie percutană transluminală
APTT = timp de tromboplastină parțial activată
AQP = aquaporine
ARA = antagoniști de receptori de angiotensină
ARB = *angiotensin receptor blockers* – vezi ARA
ARP = activitatea reninei plasmatice
ARS = angiografie renală selectivă
ASLO = antistreptolizina O
AT = angiotensină
AUA = anomalii urinare asimptomatice
AVC = accident vascular cerebral
AZA = azatioprină
BAV = bloc atrio-ventricular
BB = betablocante
BCC = blocanți de canale de calciu
BCC-DH = blocanți de canale de calciu dihidropiridinici
BCC-NDH = blocanți de canale de calciu non-dihidropiridinici
BCR = boală renală cronică
BCV = boli cardiovasculare
BDIM = boala depozitelor de Ig monoclonale
BII = boală inflamatorie intestinală
BRCT = boală renală cronică terminală
BRD = boală renală diabetică
BUN = *blood urea nitrogen* (azotul ureic)
BVAS = *Birmingham Vasculitis Activity Score*
CaSR = receptori senzitivi pentru calciu
CBP = ciroză biliară primitivă
CDC = citotoxicitate dependentă de complement
CEA = antigen carcino-embrionar
CFU = *colony forming units* (unități formatoare de colonii)
CI = complexe imune
CIC = complexe imune circulante
CM = crioglobulinemie mixtă
CMV = citomegalovirus
CRP = *C reactive protein* (proteina C reactivă)
CSR = corticosuprarenală
CT = computertomografie
CTGF = *connective tissue growth factor* (factor de creștere al țesutului conjunctiv)
CVC = cateter venos central
CVVH = *continuous veno-venous hemodialysis* (hemodializă continuă veno-venoasă)
CVVH = *continuous venovenous hemofiltration* (hemofiltrare veno-venoasă continuă)
CVVHDF = *continuous veno-venous hemodiafiltration* (hemodiafiltrare continuă veno-venoasă)

CyA = ciclosporină A
CYC = ciclofosfamidă
DAAHS = distrofie adipoasă acută hepatică de sarcină
DC = debit cardiac
DEC = deshidratare extracelulară
DFG = debit de filtrare glomerulară
DFM = displazie fibromusculară
DIC = deshidratare intracelulară
DP = dializă peritoneală
DPA = dializă peritoneală automată
DPCA = dializă peritoneală continuă ambulatorie
DPCC = dializă peritoneală continuă ciclică
DPIN = dializă peritoneală intermitentă nocturnă
DRIs = inhibitori direcți ai reninei
DSR = debit sanguin renal
DZ = diabet zaharat
EAB = echilibru acido-bazic
EB = endocardită bacteriană
ECBU = examen citobacteriologic urinar
EER = epurare extrarenală
EGF = *epidermal growth factor* (factor de creștere epidermal)
EPA = edem pulmonar acut
EPO = eritropoietină
ESWL = litotriție extracorporeală
EUA = excreție urinară de albumină
FAV = fistulă arterio-venoasă
FeNa = fracție de excreție a sodiului
FGF 23 = factor de creștere al fibroblaștilor
FGF-23 = factor de creștere fibroblastic 23
FHSR = febra hemoragică cu sindrom renal
FLC = *free light chains* (lanțuri ușoare libere)
FNA = factor natriuretic atrial
FPR = flux plasmatic renal
FR = factor reumatoid
FRR = funcție renală reziduală
FSR = flux sanguin renal
FvW = factor von Willebrand
G osm = gaură osmolară
GA = gaura anionică
GAU = gaură anionică urinară
GFR = vezi RFG
GM = greutate moleculară
GN = glomerulonefrite
GNAPS = glomerulonefrită acută post-streptococică
GNEC= glomerulonefrită extracapilară
GNMP = glomerulonefrită membrano-proliferativă
GNRP = glomerulonefrită rapid-progresivă
GSL = glicosfingolipide
GW = granulomatoză Wegener
HbA1c = hemoglobină glicozilată
HD = hemodializă
HDF = hemodiafiltrare
HDL = *high density lipoproteins* (lipoproteine cu densitate mare)
HDS = hemoragie digestivă superioară
HF = hemofiltrare
HIF = *hypoxia inducible factor* (factor inductor al hipoxiei)
HIV = virus al imunodeficienței umane
HIVAN = nefropatie asociată infecției cu HIV
HMG-CoA = hidroxi-metil-glutaril-coenzima A
HPF = *high-power field* (câmp de rezoluție înaltă)
HPT = hiperparatiroidism
HTA = hipertensiune arterială
HTAE = hipertensiune arterială esențială
HTAM = hipertensiune arterială malignă
HTRP = hipertensiune arterială reno-parenchimatoasă
HTRV = hipertensiune arterială reno-vasculară
HVS = hipertrofie ventriculară stângă
ICN = inhibitori de calcineurină
IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
IF = imunofluorescență
Ig = imunoglobuline
IGF = *insulin growth factor* (factor de creștere insulin-like)
IHC = imunohistochimie
IIR = indice de insuficiență renală
IL = interleukină
IMA = infarct miocardic acut
IP = indice de protrombină (Quick)

IRA = insuficiență renală acută
IS = indice de selectivitate
ITU = infecție de tract urinar
IUF = insuficiență de ultrafiltrare
KDIGO = *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
KDOQI = *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*
KIM 1 = *kidney injury molecule 1*
LAR = leziune acută a rinichiului
LCAT = lecitin-colesterol-acil-transferaza
LDL = *low density lipoproteins* (lipoproteine cu densitate joasă)
LDP = lichid de dializă peritoneală
LES = lupus eritematos sistemic
LLC = leucemie limfatică cronică
LPS = lipopolizaharide
MA = microalbuminurie
MALT = *mucosa-associated lymphoid tissue* (țesut limfoid asociat mucoaselor)
MAPK = protein-kinaze activate mitogen
MARS = *Molecular Adsorbent Recirculating System*
MAT = microangiopatie trombotică
MBG = membrană bazală glomerulară
MBT = membrană bazală tubulară
ME = microscopie electronică
MEN = neoplazie endocrină multiplă
MESNA = mercaptoetansulfat de sodiu
MHC = complex major de histocompatibilitate
mHC = complex minor de histocompatibilitate
MM = mielom multiplu
MMF = micofenolat de mofetil
MO = microscopie optică
MPO = mieloperoxidază
NAPlr = receptorul plasminei asociat nefritei
NCG = nefropatie cronică de allografă
NF = *nefritic factor* (factor nefritic)
NG = nefropatii glomerulare
NGAL = neutrofil gelatinaza asociată lipocainei
NHD = *nocturnal hemodialysis* (hemodializa nocturnă)
NI = nefropatie ischemică
NIA = nefrită interstițială acută
NIgA = nefropatie cu IgA
NL = nefropatie lupică
NLP = nefrolitotomie percutană
NO = oxid nitric
NTA = necroză tubulară acută
OTA = ochratoxina A
PaCO2 = presiune arterială parțială a dioxidului de carbon
PAM = poliangeită microscopică
PAN = poliarterită nodoasă
PaO2 = presiune arterială parțială a oxigenului
PAR = poliartrită reumatoidă
PAS = presiune arterială sistolică
PBR = puncție-biopsie renală
PCB = presiune hidrostatică în capsula Bowman
PCG = presiune hidrostatică din capilarele glomerulare
PDF = produși de degradare a fibrinei
PDG = produși de degradare a glucozei
PDGF = *platelet-derived growth factor*
PDN = prednison
PET = test de echilibrare peritoneală
PF = presiune eficace de filtrare
PG = prostaglandine
PKC = protein-kinaza C
PMN = polimorfonucleare
PNA = pielonefrită acută
POCG = presiune oncotică din capilarele glomerulare
PPAR = *peroxisome proliferator-activated receptor* (receptori de activare a proliferării peroxizomilor)
PR3 = proteinaza 3
PSA = antigen specific prostatic
PTH = parathormon
PTT = purpură trombotică trombocitopenică
PU = proteinurie
PVAV = proteză vasculară arterio-venoasă
PVC = presiune venoasă centrală
PWV = *pulse wave velocity* (viteza undei de puls)
RA = rezervă alcalină

RACU = raport albumină/creatinină urinară
RAGE = receptori ai AGE
RBV = ribavirină
REA = rata excreției de albumină
RFG = rata de filtrare glomerulară
RI = răspuns imun
RIA = *radio-immunologic assay* (determinare radioimunologică)
RMN = rezonanță magnetică nucleară
ROS = *reactive oxygen species* (molecule reactive de oxigen)
ROT = reflexe osteotendinoase
RRS = radiografie renală simplă
RRU = rata de reducere a ureei
RUV = radiații ultraviolete
RVS = răspuns virusologic susținut
SAAR = stenoză aterosclerotică de arteră renală
SAPL = sindromul Ac antifosfolipidici
SAR = stenoză de arteră renală
SCS = sindrom Churg-Strauss
SCUF = *slow low continuous ultrafiltration* (ultrafiltrare continuă)
SDHD = *short daily hemodialysis* (hemodializa scurtă zilnică)
SHR = sindrom hepato-renal
SHU = sindrom hemolitic-uremic
SIADH = sindromul secreției inadecvate de ADH
SLED = *sustained low-efficiency dialysis* (dializă lentă cu eficiență redusă)
SLEDAI = *Systemic Lupus Erythematous Disease Activity Index*
SN = sindrom nefrotic
SNVDI = *Systemic Necrotizing Vasculitis Damage Index*
SPAD = *Single Pass Albumin Dialysis*
SPEB = exotoxina pirogenă streptococică B
SPH = sindrom pulmonar hantaviral
SRAA = sistem renină-angiotensină-aldosteron
TARV = terapie antiretrovirală
TCD = tub contort distal
TCP = tub contort proximal
TGFβ = *transforming growth factor β* (factor de creștere și transformare β)
TIN = *tubulointerstitial nephritis* (nefrită tubulo-interstițială)
TINU = nefrită interstițială asociată cu uveita
TIPS = șunt portosistemic transjugular
TM = tubulopatie mielomatoasă
TMO-BCR = tulburări minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi
TR = transplant renal
TSFR = terapie de substituție a funcției renale
TUR-P = rezecție transuretrală de prostată
UBG = urobilinogen
UF = ultrafiltrare
UH = unități hemolitice
UIV = urografie intravenoasă
URR = vezi RRU
US = urosepsis
VDI = *Vasculitis Damage Index*
VEGF = *vascular endotelial growth factor* (factor endotelial vascular de creștere)
VHB = virus hepatitic B
VHC = virus hepatitic C
VLDL = *very-low density lipoproteins* (lipoproteine cu densitate foarte joasă)
VPF = *vascular permeability factor*

Prefață

Solicitat să scriu o prefață la cartea **"NEFROLOGIE – Principii teoretice și practice"** redactată sub coordonarea Prof. Dr. Adrian Covic și realizată în mare parte de colectivul Clinicii ieșene de Nefrologie, mi-am reamintit că prima – după știința mea – carte de nefrologie din România ("Nefropatii hematogene bilaterale") a fost redactată în urmă cu 65 de ani tot la Iași de către Ion Enescu și Constantin Zosin (acesta din urmă dedicându-și ulterior întreaga carieră acestei specialități).

Saltul făcut între timp de către nefrologie este absolut copleșitor, nu numai în ceea ce privește inerentele progrese științifice, dar și în ceea ce privește nivelul asistenței hospitaliere și ambulatorii și, mai ales, dezvoltarea rețelei centrelor de dializă.

Cartea profesorului Adrian Covic constituie o benefică aducere la zi a conceptelor și principiilor care stau astăzi la baza bunei practici a momentului în domeniul Nefrologiei.

Structura manualului ni se pare bine gândită, având atât un capitol introductiv de noțiuni fundamentale privind anatomia și fiziologia rinichiului, cât și capitole special dedicate terapiei de substituție, transplantului renal, terapiei imunologice, precum și afectării renale în situații speciale fiziologice *(sarcina, senescența)* sau patologice *(insuficiența hepatică)*.

Bazată pe o documentare bogată, cu o redactare bine sistematizată, clară, fluentă, într-un limbaj științific accesibil, cartea constituie un instrument util pentru toți potențialii cititori.

Apariția acestui manual este benefică în primul rând rezidenților de Medicină Internă, incluzând toate subspecialitățile acesteia (nu numai Nefrologia!), cărora credem că le este în mod special destinată, dar, credem, în egală măsură practicienilor acestor specialități, dornici a fi informați la zi, de a nu se plafona, de a nu eșua într-o pietrificată rutină și de a practica medicina conform bunei practici a momentului, fără erori medicale evitabile și imputabile.

Este de asemenea benefic candidaților la rezidențiat, apariția acestui manual concomitent cu manualul pentru rezidențiat (**Book des ECN** - considerat teoretic ca

bibliografie unică) fiind o fericită coincidență, întrucât manualul pentru rezidențiat este conceput ca un *précis*, redactat adesea – după opinia noastră – într-o manieră telegrafică şi insuficient de explicită. **Nefrologia** profesorului Covic completează şi dezvoltă tematica de rezidențiat fără a contrazice conceptele şi formulările manualului de rezidențiat.

Redactarea acestui manual a fost şi o provocare, întrucât coordonatorul – profesorul Adrian Covic –, o autoritate în domeniu, mobilizează şi utilizează numeroşi tineri specialişti în redactarea acestuia, ceea ce a presupus categoric din partea sa un efort suplimentar de verificare, echilibrare şi omogenizare a materialului.

Adrian Covic face – cu acest manual – încă o dată dovada capacității sale de a selecta tineri colaboratori, de a-i forma, de a-i capacita şi de a obține – împreună cu aceştia – performanța, atribut esențial unui veritabil şef de şcoală.

Prof. Dr. Gabriel Ungureanu

Iaşi,
decembrie 2011

CAPITOLUL 1

ANATOMIA ŞI FIZIOLOGIA RINICHILOR

Omul este supus permanent unor agresiuni exogene, precum şi variaţiilor propriului metabolism. În ciuda fluctuaţiilor permanente în jurul valorilor ideale, compoziţia mediului intern (constituit din fluidele intra şi pericelulare) este menţinută constantă printr-o reglare complexă, definind homeostazia mediului intern.

Mediul intern este ultrafiltrat la nivelul suprafeţei capilarelor glomerulare ale rinichilor şi ulterior, de-a lungul tubilor uriniferi, suferind numeroase ajustări (obligatorii sau/şi selective), modulate de influenţe hormonale. Nefronii reprezintă o interfaţă între mediul intern şi mediul exterior. Urina eliminată în fiecare minut are o compoziţie variabilă şi diferită de a plasmei sangvine, contribuind astfel la menţinerea stabilă a mediului intern.

Rinichiul reprezintă o ţintă pentru numeroşi factori potenţiali de agresiune, cum ar fi: anomalii genetice, obstacole, infecţii, unele medicamente, toxice, anomalii de circulaţie şi ale echilibrului hidro-electrolitic, anomalii de hemostază, numeroase afecţiuni autoimune. Vulnerabilitatea diferitelor structuri ale rinichilor se evidenţiază mai ales în situaţiile acute, cum sunt modificările debitului sanguin renal, ischemia prelungită renală cu repercusiuni asupra tubilor uriniferi, acţiunea unor toxice şi droguri cu eliminare renală asupra interstiţiului renal, sensibilitatea glomerulilor în unele boli cu mecanism imun.

În patologia cronică există o toleranţă funcţională deosebită a nefronilor, astfel că dezordini semnificative ale diferitelor funcţii renale apar doar după distrugerea a 60-90% din populaţia nefronică. Populaţia nefronică restantă sănătoasă prezintă în acest context modificări funcţionale adaptative.

Leziunile renale apărute secundar diferitelor agresiuni pot fi *reversibile*, compatibile cu o reparaţie celulară, funcţia renală redevenind normală sau, din contră, *ireversibile*, secundare unui proces de scleroză glomerulară şi fibroză interstiţială care, independent de agresiunea iniţială, se poate autoagrava în timp. Autoagravarea leziunilor este favorizată de diferiţi factori: sexul masculin, presiunea arterială ridicată, tipul de nefropatie, factorii metabolici, nutriţionali. În condiţiile în care pacienţii şi-au pierdut toţi nefronii, pot beneficia de supleerea funcţiei renale prin dializă sau transplant renal.

1.1. PRINCIPALELE FUNCŢII ALE RINICHIULUI sunt:

- funcţia *excretorie*: prin ultrafiltrarea glomerulară, reabsorbţie şi secreţie tubulară se asigură eliminarea substanţelor azotate şi a altor constituenţi (toxine sau droguri); ultrafiltratul glomerular nu conţine în mod normal proteine;
- funcţia de *reglare* a compoziţiei, volumului fluidelor corpului şi a echilibrului acido-bazic;
- funcţia *endocrină*: rinichiul este locul de secreţie a unor hormoni (renină, eritropoietină, vitamina D_3 activă), de degradare a unor hormoni polipeptidici, sau locul unde acţionează hormoni secretaţi în alte organe.

1.2. ANATOMIA RENALĂ

Rinichii sunt organe pereche, situate retroperitoneal, în regiunea lombară, de o parte şi de alta a coloanei vertebrale. Lungimea rinichilor se întinde pe trei vertebre şi jumătate, polul superior plasându-se la nivelul T_{12}, iar polul inferior la nivelul L_3. Conturul lateral extern este convex, în timp ce partea medială este concavă, având în centru zona hilară. Hilul primeşte vase de sânge, limfatice şi nervi; la nivelul hilului este situat sinusul renal, în care se deschide ureterul, formând pelvisul renal. Dimensiunile rinichiului sunt de 11-12 cm în lungime, 5-7 cm în lăţime, 2-3 cm în grosime, iar greutatea este de 125-170 g pentru fiecare rinichi; aceste dimensiuni se corelează cu aria suprafeţei corporale. Rinichii sunt în contact cu diafragmul şi se deplasează odată cu respiraţia. Sunt înveliţi într-o capsulă fibroasă înconjurată de grăsimea perirenală.

Rinichiul este alcătuit din *parenchim* şi *sistemul colector*. Pe secţiune frontală, la nivelul parenchimului se delimitează o zonă corticală externă şi o zonă medulară internă.

Zona corticală externă (cortexul) se întinde de la capsulă până la bazele piramidelor Malpighi. La adult, grosimea medie a cortexului este de 14 mm şi cuprinde o zonă îngustă subcapsulară, lipsită de corpusculi Malpighi (*cortex corticis*) şi cortexul subjacent, bogat în corpusculi Malpighi (*labirintul*).

Zona medulară se întinde de la baza piramidelor până la papile; fiecare rinichi are 10-18 piramide conice (*piramide Malpighi*), cu aspect striat. Piramida prezintă o bază şi o papilă care bombează în lumenul unui calice mic. De la baza fiecărei piramide se proiectează prelungiri radiare medulare cu vârfurile spre exterior – *piramidele Ferrein*, în jur de 500 pentru fiecare piramidă Malpighi. Piramidele sunt separate unele de altele printr-o bandă de ţesut cu aspect asemănător labirintului, numită *coloana Bertin*. Teritoriul centrat de o piramidă Malpighi limitată lateral printr-o linie care trece prin mijlocul unei coloane Bertin, constituie un **lob renal**. Teritoriul centrat de o piramidă Ferrein constituie un **lobul renal** (vezi figura 1).

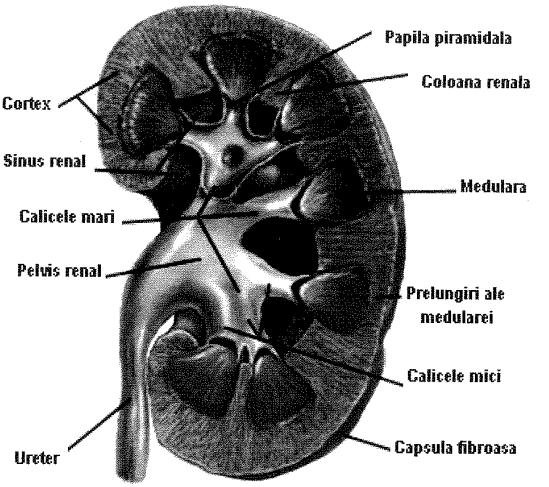


Figura 1. Secţiune prin rinichi.

Sistemul colector cuprinde calicele, formaţiuni în formă de pâlnie în care drenează piramidele renale; vârfurile piramidelor formează papila renală în care intră calicele minore. Fiecare papilă prezintă 15-20 de mici perforaţii, formînd *area cribrosa. Calicele minore*, în număr de 8-10, dau naştere la 2-3 *calice majore.* Calicele majore se unesc şi formează *pelvisul renal.* Pelvisul renal drenează în ureter, care conectează rinichiul la vezica urinară.

Nefronul reprezintă *unitatea structurală şi funcţională a rinichiului* şi este alcătuit din *corpusculul renal, tubul proximal, ansa Henle şi tubul distal.* Fiecare nefron se prelungeşte cu un *tub colector* care se leagă cu *canalul colector.* Canalul colector nu face parte din nefron, deoarece embriologic derivă din mugurele ureteric, în timp ce nefronul derivă din blastemul metanefric. Fiecare rinichi conţine între 300.000 şi 1.200.000 de nefroni (vezi figura 2).

Corpusculul renal (sau corpusculul Malpighi) are doi poli, un pol vascular şi un

pol urinar. La polul vascular pătrunde *arteriola aferentă* care se împarte în 4-6 ramuri, drenate apoi de *arteriola eferentă* care părăseşte polul vascular. La polul urinar, camera urinară se deschide în tubul proximal. ***Corpusculul renal este alcătuit din glomerul, capsula Bowman şi aparatul juxta glomerular*** (vezi figura 3).

Glomerulul este format dintr-o reţea capilară; fiecare capilar repre-zintă o ansă vasculară, dispusă între două arteriole realizând o *reţea admirabilă.* Capilarele sangvine se înfăşoară în jurul axelor mezangiale, alcătuite din *matricea mezangială.*

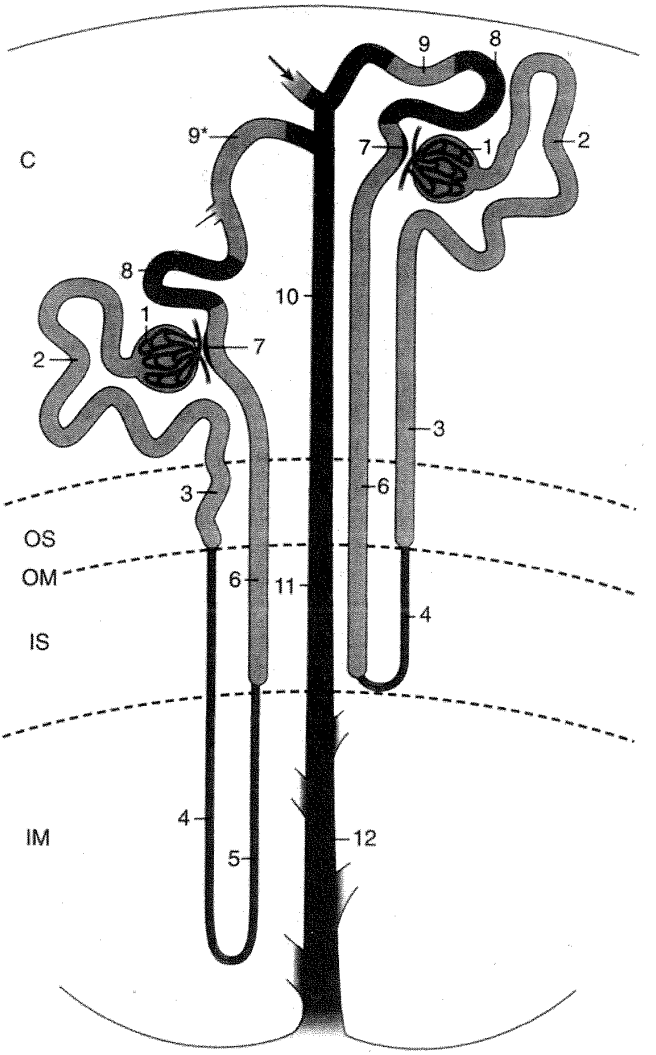


Figura 2. Structura nefronului.
(1) glomerulul; (2) tubul contort proximal; (3) porţiunea dreaptă a tubului proximal; (4) porţiunea subţire a ramului descendent al ansei Henle; (5) porţiunea groasă a ansei Henle; (6) macula densa; (7) tubul contort distal; (8) tubul porţiunea de legătură; (10) tubul colector cortical; (10) tubul colector din medulara externă; (12) tubul colector din medulara internă.

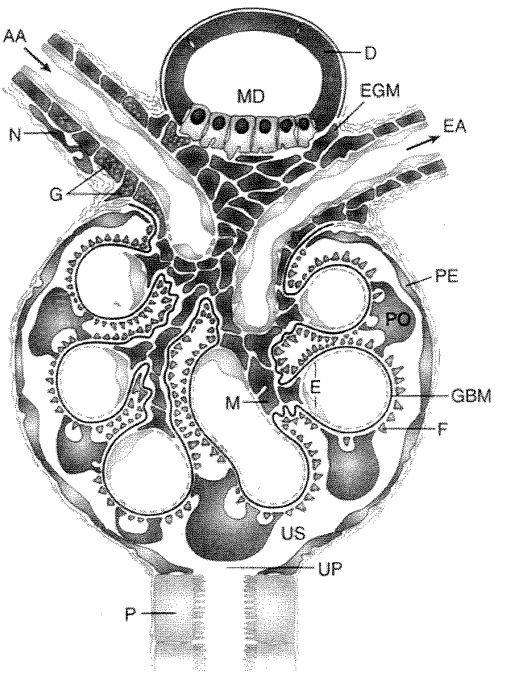
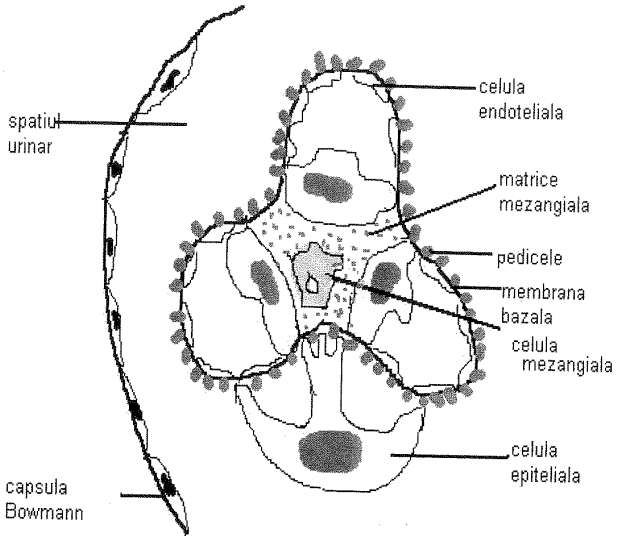


Figura 3. Corpusculul renal.
AA – arteriola aferentă; D – tubul distal; E – celulă endotelială; EA – arteriola eferentă; EGM – celulă mezangială extraglomerulară; F – proces pediculat; G – celulă granulară juxtaglomerulară ; GBM – membrana bazală glomerulară; M – celulă mezangială; MD – macula densa; N – terminaţii nervoase simpatice; P – tubul proximal; PE – celulă epitelială parietală; PO – epiteliu podocitar; UP – polul urinar; US – spaţiul urinar.

Capsula Bowman are două foiţe, foiţa parietală şi foiţa viscerală, care delimitează camera urinară. Foiţa *viscerală* a capsulei Bowman (epiteliu podocitar) înveleşte capilarele glomerulare şi suporturile lor. Foiţa *parietală* (epiteliu pavimentos simplu) se sprijină pe membrana bazală, la polul vascular se răsfrânge şi se prelungeşte cu foiţa viscerală; la polul urinar se continuă cu epiteliul tubului proximal (vezi figura 4).

Formarea urinii începe la nivelul barierei de filtrare glomerulară, cu o suprafaţă de 0,27 mp pentru fiecare rinichi. Filtrul glomerular este alcătuit din trei straturi: *endoteliu fenestrat* (celulele endoteliale prezintă pori de 70-100 nm diametru), *membrana bazală glomerulară* şi *epiteliu podocitar* (vezi figura 5). Această structură complexă este permeabilă pentru apă şi moleculele mici, dar reţine cea mai mare parte a proteinelor şi alte molecule mai mari, precum şi elementele figurate ale sângelui.



GLOMERUL NORMAL

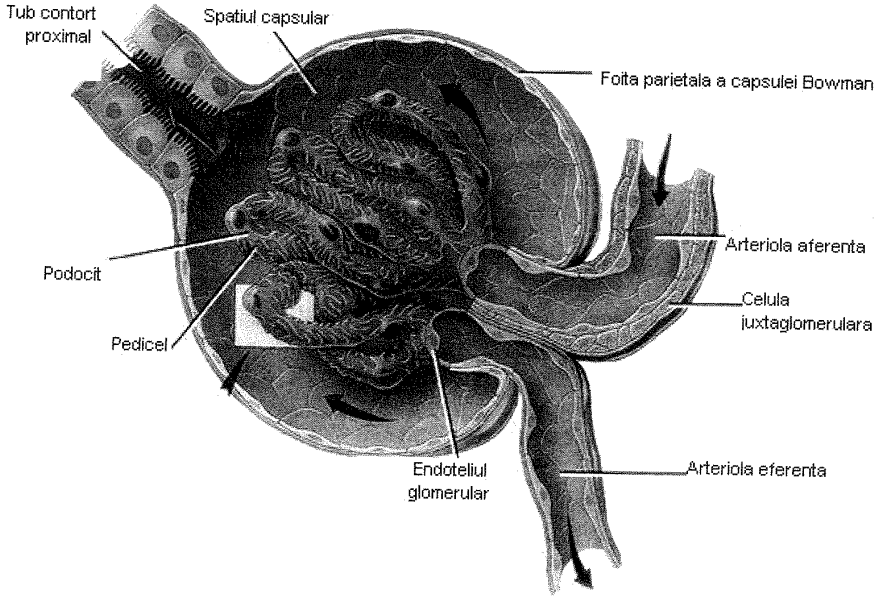


Figura 4. Glomerulul renal Malpighi.

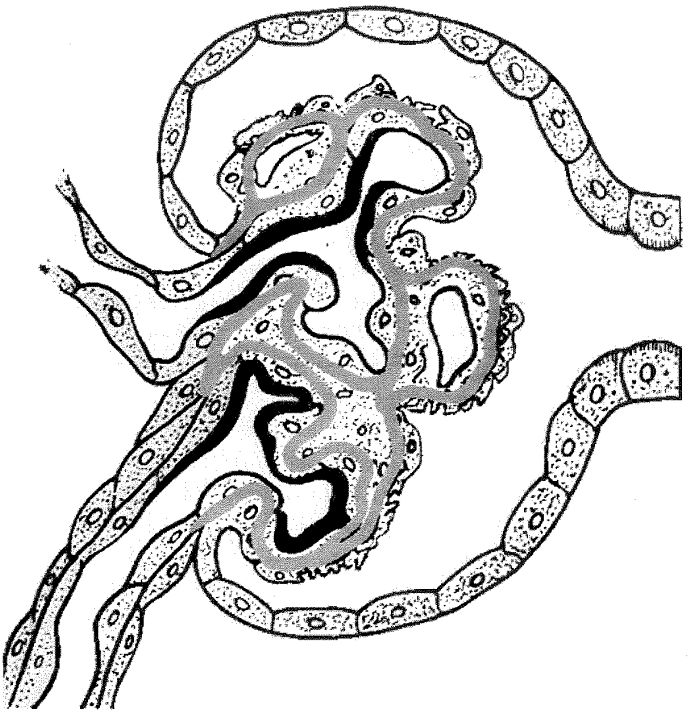


Figura 5. Bariera de filtrare glomerulară.

Membrana bazală glomerulară este o structură fibrilară densă, cu o grosime de 350 nm şi reprezintă singura barieră anatomică între sânge şi urină. Este mărginită de o parte de **endoteliul** fenestrat al capilarelor şi, de cealaltă parte, de **învelişul podocitar**. Membrana bazală glomerulară are trei straturi cu densitate optică diferită: un strat mijlociu dens (*lamina densa*) şi două straturi cu densitate optică joasă, situate de o parte şi de alta a laminei densa (*lamina rara internă* şi *lamina rara externă*). Membrana bazală glomerulară conţine colagen de tip IV şi V, proteoglicani şi laminină. Proteoglicanii (heparan sulfatul) conferă încărcătură negativă a membranei bazale. Din cauza sarcinilor negative, filtrarea albuminelor este împiedicată la omul sănătos.

Epiteliul podocitar (foiţa viscerală a capsulei Bowman) este format din celule voluminoase (podocitele) care prezintă prelungiri citoplasmatice de ordinul 1, 2 şi 3. Prelungirile de ordinul 1 corespund *proceselor majore*, iar cele de ordinul 3, corespund proceselor minore sau *pedicelelor*. Podocitul se sprijină pe membrana bazală glomerulară prin extremitatea pedicelelor. Spaţiul dintre pedicelele adiacente este numit *fantă de filtrare* („slit pore") şi este obturat de o membrană subţire numită *diafragmă*. Aceasta conţine o proteină (nefrina) care constituie elementul cheie în bariera de filtrare. Procesele pediculate au la suprafaţa lor un înveliş încărcat negativ, bogat în acid sialic, cu rol important în menţinerea structurii şi funcţiei normale a barierei de filtrare. Îndepărtarea acestui strat anionic de pe suprafaţa pedicelelor produce dispariţia pedicelelor şi înlocuirea lor printr-o bandă continuă de citoplasmă situată de-a lungul membranei bazale glomerulare. Modificări similare (ştergerea sau fuziunea pedicelelor) sunt remarcate în condiţiile apariţiei unei proteinurii.

Mezangiul glomerular reprezintă suportul structural pentru capilarele glomerulare şi este alcătuit din *celulele mezangiale* şi *matricea mezangială*. Celulele mezangiale se comportă ca celule musculare netede şi prezintă proprietăţi contractile, dar şi fagocitare.

Aparatul juxtaglomerular (AJG – figura 6) este situat la polul vascular al corpusculului Malpighi şi este alcătuit din glomus, macula densa şi lacis. Aceste structuri sunt în interrelaţie şi asigură reglarea presiunii arteriolare glomerulare. **Glomusul** este o structură localizată în peretele arteriolei aferente, înaintea diviziunii ei şi este reprezentat de celule musculare netede ale mediei, modificate, şi caracterizate prin: ergastoplasmă abundentă, granule de secreţii glicoproteice (precursori de renină), miofilamente, care le dă caracterul de celule glandulare şi contractile (celule mioepitelioide). Glomusul primeşte numeroase terminaţii nervoase simpatice. **Macula densa** este situată la nivelul tubului contort distal, în zona de contact al acestuia cu polul vascular al corpusculului Malpighi. Celulele tubului contort distal de la acest nivel devin mai înalte şi mai înguste, cu prelungiri citoplasmatice bazale care se insinuează între celulele mioepitelioide ale glomusului. **Lacisul** este reprezentat de mezangiumul extra-glomerular, situat între macula densa şi cele două arteriole glomerulare. Este constituit din mai multe straturi de celule mezangiale, cu proprietăţi contractile.

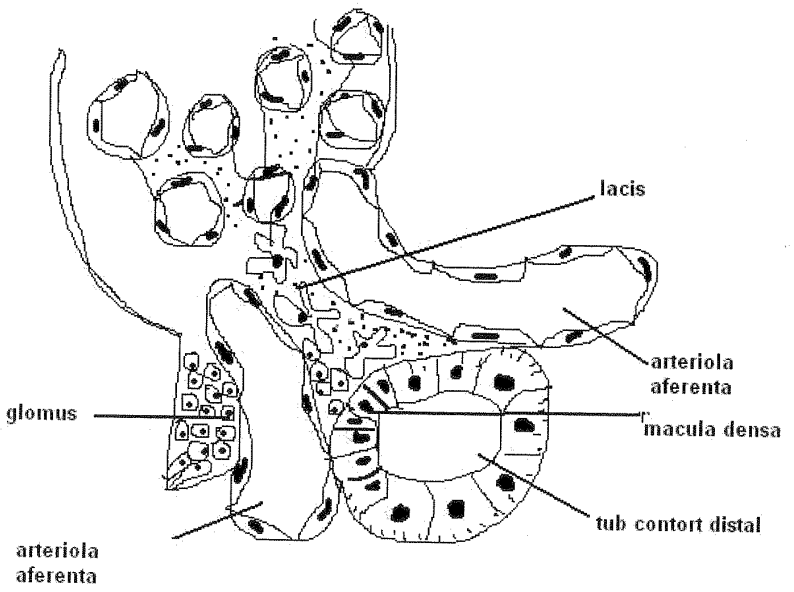


Figura 6. Aparatul juxtaglomerular.

Rolul AJG este de a corecta o eventuală diminuare a presiunii arteriolare. Detectarea unei scăderi a presiunii arteriolare se face la nivelul **baroreceptorilor** (*celulele glomusului arteriolei aferente*). **Chemoreceptorii** (*celulele maculei densa a TCD*) detectează variaţiile volumului şi/sau a compoziţiei urinii. Ca răspuns la aceşti

stimuli se secretă renina de către celulele glomusului. Celulele lacisului modulează şi transmit semnalele emise de celulele maculei densa către celulele glomusului şi la celulele mezangiale din tijele glomerulului. Contracţia celulelor mezangiale (pe care se sprijină direct capilarele glomerulare) modifică dispoziţia spaţială a capilarelor şi de aici presiunea hidrostatică intracapilară. Concentraţia de NaCl de la nivelul maculei densa reglează fluxul sanguin glomerular printr-un mecanism numit *feedback tubulo-glomerular.*

1.3. FILTRAREA GLOMERULARĂ

Elaborarea urinii primitive se realizează prin traversarea fluidului plasmatic din capilarele glomerulare către spaţiul urinar, la nivelul „membranei de filtrare". Aceasta este constituită din **endoteliu capilar** (de partea sangvină), **membrana bazală glomerulară** şi **prelungirile citoplasmatice ale podocitelor** care se sprijină pe membrana bazală glomerulară. Această barieră dublă, structurală şi electro-chimică, nu lasă să treacă proteinele sau substanţele cu greutate moleculară egală sau mai mare de 70000 daltoni.

Factorii care reglează filtrarea glomerulară sunt:

- echilibrul presiunilor hidrostatice şi oncotice în capilarul glomerular;
- presiunea hidrostatică intratubulară (crescută în caz de obstrucţie a căii excretorii);
- debitul sangvin care traversează glomerulul;
- permeabilitatea suprafeţei glomerulare (poate varia sub influenţa angiotensinei II);
- tonusul arteriolelor aferente şi eferente.

Presiunea eficace de filtrare rezultă din:
PF = PCG – (PCB + POCG)

- PF = presiunea eficace de filtrare (mmHg) **10 mmHg**
- PCG = presiunea hidrostatică în capilarele glomerulare **60 mmHg**
- POCG = presiunea oncotică a proteinelor în capilarele glomerulare **30 mmHg**
- PCB = presiunea hidrostatică în capsula Bowman **20 mmHg**
- Trebuie luat în calcul şi *coeficientul de ultrafiltrare* (Kf); acesta ţine cont de permeabilitatea peretelui capilar şi suprafaţa de filtrare.
- Filtrarea glomerulară = PF x Kf

Mecanismele de autoreglare asigură constanţa debitului sanguin renal şi a filtrării glomerulare pentru un interval larg de presiuni arteriale sistolice sistemice (80-200 mm Hg). Când PAS se reduce sub 80 mmHg survine o diminuare a fluxului sanguin renal şi a filtrării glomerulare. Zilnic sunt elaboraţi 180 l de ultrafiltrat glomerular (120 ml/min). În reglarea debitului sanguin renal şi a filtrării glomerulare intervin:

- *contractilitatea mezangiului* care este declanşată prin stimularea receptorilor de către agenţi vasoactivi. Aceasta duce la variaţii ale suprafeţei de filtrare, diminuând coeficientul de ultrafiltrare;

- *angiotensina II* cu un rol important, prezența sa ubicuitară sistemică sau locală exprimându-se prin acțiunea sa la nivelul numeroșilor receptori vasculari, tubulari şi chiar interstițiali.

Circulația renală este bine reprezentată: 25% din debitul cardiac trece în fiecare minut prin cele două artere renale. Debitul sanguin renal (DSR) este de 1200 ml/min pentru un debit cardiac (DC) de 5 litri/min, iar debitul plasmatic renal este în jur de 600 ml/min. Acest debit perfuzează 300 g parenchim renal, reprezentând debitul cel mai crescut din organism pe minut şi pe gram de țesut (exceptând tiroida).

Artera renală ajunge în hilul renal unde se divide în mai multe *artere interlobare* care parcurg coloanele Bertin. La nivelul bazei piramidelor Malpighi artera interlobară se curbează şi dă naştere *arterelor arcuate*; din acestea emerg *arterele interlobulare* (artere radiale corticale), dispuse între piramidele Ferrein. Din artera radială corticală iau naştere arteriolele aferente ale corpusculilor Malpighi. Arteriolele eferente ale glomerulilor corticali se capilarizează peritubular şi drenează ulterior într-o venă corticală. Arteriolele eferente ale glomerulilor juxta- medulari dau naştere la vasa recta, situate în piramide şi dispuse între porțiunile rectilinii ale tubului urinifer. Aceste vasa recta sunt permeabile pentru apă şi sodiu şi participă la menținerea gradientului cortico-medular. Sângele va trece succesiv în venele radiale corticale, venele arcuate, venele interlobare şi în final în venele renale (vezi figura 7).

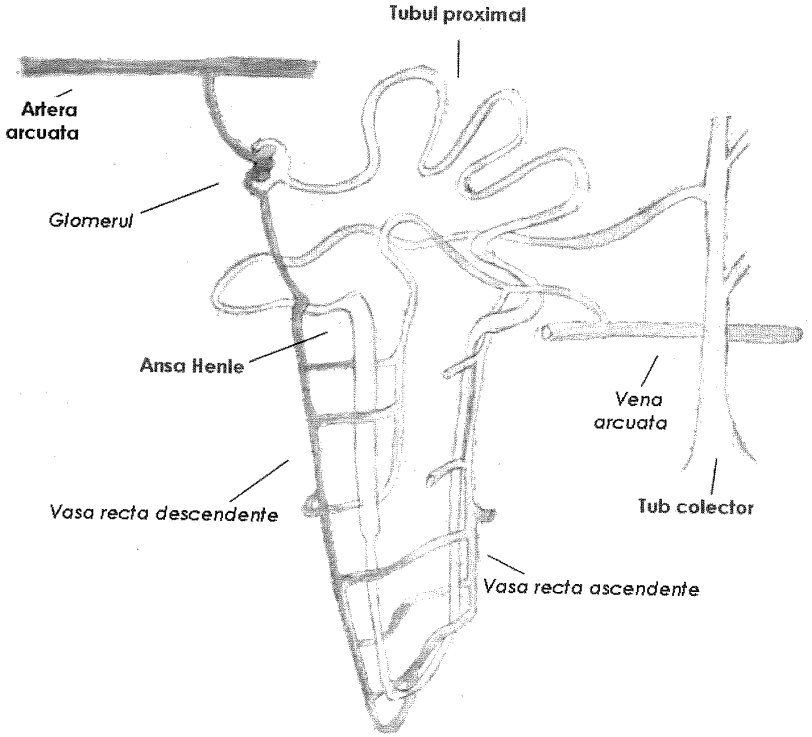


Figura 7. Vascularizația renală.

Rinichiul are o bogată inervaţie simpatică. Nervii simpatici însoţesc arterele renale şi arteriolele glomerulare şi se distribuie la nivelul pereţilor arteriolari, la aparatul juxta-glomerular şi la polul bazal al unor tubi.

1.4. FUNCŢIILE TUBULARE (FIZIOLOGIA TUBULARĂ)

După elaborarea urinii primitive, aceasta suferă la nivelul tubilor procese de reabsorbţie şi/sau de secreţie care se pot realiza printr-un mecanism activ situat în celulele diferitelor segmente ale tubului sau un mecanism pasiv (*gradient de concentraţie*).

Componentele tubulare ale nefronului sunt reprezentate de *tubul proximal, ansa Henle, tubul contort distal.*

1.4.1. Tubul proximal

Tubul proximal are o lungime de 14-15 mm (lungimea unui nefron este de 2-5 cm) şi un diametru de 50-60 μ. Lumenul tubului proximal este mărginit de celule care prezintă la polul apical microvilozităţi citoplasmatice care realizează o „margine în perie", ceea ce conferă acestei suprafeţe o capacitate sporită de schimb între celulele tubului contort şi urina primitivă. Membrana apicală este acoperită de un înveliş de glicocalix bogat în enzime, capabile de a scinda molecule şi a permite transportul lor transmembranar. Membrana citoplasmatică bazală şi laterală prezintă numeroase invaginaţii bogate în mitocondrii; aceste prelungiri se interdigitează şi se reunesc prin joncţiuni strânse cu celulele învecinate şi amplifică suprafaţa de schimb, facilitând reabsorbţia. Tubul proximal este constituit din două părţi: tubul contort proximal (*pars convoluta*) şi tubul drept proximal (*pars recta.*)

1.4.1.1. Tubul contort proximal are ca funcţie esenţială reabsorbţia apei şi a unor solviţi. Are loc o reducere importantă a ultrafiltratului (în proporţie de aproximativ 70%). Această reabsorbţie este izotonică, legată de permeabilitatea importantă şi omogenă a acestui tub pentru apă, NaCl, uree etc. Glucoza este reabsorbită activ şi în intregime în tubul proximal, cu condiţia ca nivelul sanguin să nu depăşească 10 mmol/l. Bicarbonaţii sunt în întregime reabsorbiţi, dacă nivelul plasmatic este < 27 mmol/l.

1.4.1.2. În pars convoluta a tubului proximal sunt reabsorbiţi electroliţi Na^+, K^+, Cl^-, $HCO3^-$, Ca^{2+}, HPO_4^{2-}, aminoacizi, glucoză şi apă. Secreţia de acizi organici şi baze are loc în principal **în pars recta.** Această porţiune este **susceptibilă la injuria nefrotoxicelor** (metale grele şi droguri).

1.4.2. Ansa Henle

Ansa Henle, situată în zona medulară, este compusă din următoarele componente: porţiunea dreaptă terminală a tubului proximal, ramul subţire descendent şi

ascendent şi ramul ascendent gros. Nefronii lungi (20% din nefroni) cu originea în zona juxtamedulară au ansa Henle lungă, vârful ansei ajungând în medulara internă; ei sunt implicaţi în concentrarea urinii. Nefronii cu ansă Henle scurtă (80% din nefroni) au originea în corticala superficială sau medie, vârful ansei ajungând în medulara externă. Nefronii scurţi participă la reglarea sodiului. Porţiunile subţiri ale ansei Henle sunt mărginite de un epiteliu pavimentos simplu.

Se descriu patru tipuri de celule care prezintă o permeabilitate diferită pentru apă. Porţiunea largă groasă a ansei Henle corespunde tubului drept distal care are aceeaşi morfologie ca şi tubul contort distal. Ansa groasă ascendentă este numită *segmentul de diluţie*, astfel că transportul de-a lungul acestui segment impermeabil la apă, duce la dezvoltatea unui fluid tubular diluat. Această zonă este şi locul principal de reabsorbţie a Mg^{2+}. La nivelul ansei ascendente groase are loc cotransportul luminal Na^{+}-K^{+}-$2Cl^{-}$ care este ţinta de acţiune a diureticelor (de tipul furosemidului).

1.4.3. Tubul distal

Tubul distal are două porţiuni, una rectilinie şi alta contortă, aceasta din urmă intră în relaţie la polul vascular al corpusculului Malpighi cu arteriola aferentă a glomerulului şi cu lacisul, realizând o structură denumită *macula densa*. Lumenul tubului distal este mărginit de un epiteliu cubic simplu care la nivelul maculei densa se modifică, celulele devin mai înalte şi mai înguste cu prelungiri citoplasmatice la polul bazal. La nivelul tubului contort distal se reabsoarbe sodiul sub controlul hormonal al aldosteronului.

Funcţia de concentraţie este consecinţa activităţii enzimatice importante de la nivelul porţiunii largi a ansei Henle şi porţiunii iniţiale a tubului contort distal. Pompa Na-K-ATP-aza prezentă de-a lungul întregului nefron îşi amplifică acţiunea la acest nivel prin cotransportorul luminal Na^{+}-K^{+}-$2Cl^{-}$. Astfel, Cl^{-} reabsorbit activ la acest nivel antrenează Na^{+} şi transportă NaCl spre ţesutul interstiţial peritubular, în absenţa apei. Rezultă în interiorul acestor segmente o diluţie a urinilor care devin astfel hipotonice. Consecinţele acestor fenomene se evidenţiază în aval şi în amonte de ansa largă Henle. În aval, consecinţele importante sunt manifeste în prezenţa ADH. Partea terminală a tubului distal şi canalul colector cortical devin permeabile pentru apă. Rezultă trecerea apei din aceste segmente spre interstiţiu, dar ureea rămâne în fluidul tubular. Urinile devin astfel izotonice. Mai departe, canalul colector medular devine permeabil la uree şi apă în prezenţa ADH.

Ureea este unul din principalele elemente ale osmolarităţii interstiţiului medular. În prezenţa ADH, ureea este absorbită în canalul colector medular şi ajunge în ţesutul interstiţial medular profund, antrenând şi o cantitate moderată de apă. Ureea suferă un proces de reciclare. Aceasta este preluată prin vasele recta şi ajunge la nivelul anselor Henle scurte din glomerulii corticali, îmbogăţind conţinutul în uree al fluidului care ajunge în tubul distal. Din cauza difuzibilităţii sale, ureea participă puţin la gradientul osmotic şi nu antrenează o cantitate de apă legată osmotic, decât în mică măsură.

Mecanismul de concentrare a urinii explicat prin teoria „multiplicării contracurent" derivă dintr-o analogie fizico-chimică. În acest mecanism sunt implicate

structurile medulare tubulare, vasculare şi ţesutul interstiţial. Ramurile descendentă şi ascendentă ale ansei Henle sunt asimilate cu un tub în formă de U (cu fluidul care circulă în direcţii opuse), ramurile fiind separate prin ţesutul interstiţial medular. Între aceste segmente sunt posibile schimburi de apă şi solviţi, date fiind permeabilitatea diferită a celor două ramuri şi raporturile cu structurile vasculare din vecinătate:

- ramura subţire descendentă este permeabilă pentru apă şi impermeabilă pentru sodiu şi uree; urinile tubulare devin tot mai hipertonice, dinspre cortex spre medulara profundă;
- ramura ascendentă subţire Henle este impermeabilă pentru apă şi uree, dar reabsoarbe NaCl după legile osmozei, ceea ce face ca urinile să piardă din hipertonicitate;
- ramura ascendentă largă şi tubul contort distal în porţiunea iniţială sunt impermeabile pentru apă şi uree şi permeabile la sodiu; la acest nivel Cl^-, Na^+ şi K^+ sunt reasorbite activ, şi urinile devin hipotonice;
- segmentul terminal al tubului distal şi canalul colector cortical reabsorb apa şi urinile devin izotonice; în prezenţa ADH devin tot mai permeabile pentru apă, dar nu şi pentru uree;
- canalul colector medular în prezenţa ADH este permeabil în particular pentru uree, apă, dar şi pentru Na; urina finală devine hipertonică;
- vasa recta (capilare situate în piramide, interpuse între porţiunile rectilinii ale tubului urinar) permit schimburi osmotice cu ţesutul interstiţial medular şi prin intermediul acestuia cu diferitele segmente ale ansei Henle; ele cedează apa ţesutului interstiţial hipertonic şi primesc (pasiv) solviţi din interstiţiu; în consecinţă, plasma din vasa recta descendente devine tot mai hipertonă spre papilă, în timp ce plasma din vasa recta ascendente prezintă o osmolaritate tot mai scăzută, dinspre papilă spre cortex, unde atinge o valoare aproximativ normală.

Urmarea acestor mişcări ale apei şi solviţilor este dezvoltarea unui *dublu gradient*:

- longitudinal, între corticală şi medulară, de aproximativ 500 mOsm;
- transversal, între interstiţiu, fluidul tubular din anumite segmente tubulare (ansa Henle descendentă, canalul colector cortical) şi segmentul larg, ascendent al ansei Henle; acest gradient este în jur de 200 mOsm.

Însumarea schimburilor osmotice transversale are drept rezultat dezvoltarea unui gradient longitudinal cortico-medular, ceea ce justifică termenul de *multiplicare contracurent.*

Dispoziţia paralelă a canalului colector faţă de ansa Henle („în formă de U") permite în prezenţa ADH echilibrarea osmolarităţii fluidului tubular (iniţial izotonic la ieşirea din cortex) cu cea din structurile medularei, de-a lungul traiectului lor descendent. Urina finală de la nivelul papilei prezintă o osmolaritate identică cu osmolaritatea ţesutului interstiţial medular şi a ansei Henle descendente.

Aquaporinele (AQP) sunt proteine ale canalelor de apă, recent descoperite, care sunt responsabile pentru transportul apei prin celulele epiteliale permeabile la apă de la nivelul nefronului sau alte organe. Au fost identificate zece tipuri de aquaporine, din care şase în rinichi. Funcţia exactă a aquaporinelor nu este cunoscută. AQP 7 este localizată la nivelul marginii „în perie" a tubului drept

proximal şi este implicată în transportul de apă şi uree. Din cele şase AQP renale, numai AQP 2 este reglată de ADH. Acest hormon stimulează sinteza şi inserţia AQP 2 la nivelul membranei apicale a celulelor principale din tubul colector şi înlesneşte permeabilitatea pentru apă.

Compoziţia urinii finale

În prezenţa de ADH, urina finală este concentrată. Apa este astfel economisită la maximum de către organism. Osmolalitatea interstiţială medulară, a ansei Henle, a tubului colector şi a urinilor definitive pot urca până la 1200- 1400 miliosmoli/kg, sau de 4 ori osmolaritatea plasmatică. Aceste valori caracterizează fenomenul de antidiureză, cu un minimum de 400-500 ml volum urinar în 24 h,la om.

În absenţa ADH, urinile sunt hipotonice, diluate, realizând o diureză apoasă. Osmolalitatea urinilor se poate reduce până la 50 miliosmoli/kg (1/6 din osmolaritatea plasmatică).

Compoziţia urinii normale este variabilă în funcţie de aportul alimentar zilnic (valori medii şi valori limită dependente de aportul lichidian şi de alimentaţie):

- volum urinar/24 h : 1,5 – 2 litri (500 - 2500)
- Na /24h: 100 – 200 mmol (30-250 - 6-12 g/zi)
- K/ 24h: 60-80 mmol (20-150)
- Uree: 20-30 g (300-500 mmol)
- Densitate: 1015 – 1020 (1003 - 1030)
- Osmolalitate (mOsm/24h): 600 – 800 (200 - 1200)
- Creatinină: 600-1200 mg (7-15 mg/kg/zi) - valori neinfluenţate de regim, dar legate de masa musculară a individului
- pH: 5-7 (4,6 - 8)
- acid uric/24 h: 600 mg (3,6 mmol) 400-1200 (2,4 – 7,2)
- fosfor/24 h: 650 mg (25 mmol) 450-900 mg (15-30 mmol)
- calciu: B 200-400 mg (5-8 mmol); F 150 – 250 mg (4-6 mmol)
- glucoză: 0
- proteine/ 24 h: <0.05 g

Între reabsorbţia tubulară şi filtrarea glomerulară există interrelaţii:

Balanţa glomerulo-tubulară adaptează reabsorbţia tubulară proximală de Na^+ şi apă la rata filtrării glomerulare, datorită variaţiilor presiunilor hidrostatice şi oncotice în capilarele glomerulare şi la nivelul capilarelor peritubulare. Pentru menţinerea homeostaziei Na^+ şi apei, ori de câte ori apar modificări în rata de filtrare glomerulară, la nivelul tubului proximal, sodiul reabsorbit reprezintă o fracţie constantă (şi nu un volum constant) din cantitatea de Na^+ filtrat.

Retro-controlul tubulo-glomerular este un mecanism prin care rata filtrării glomerulare şi fluxul plasmatic renal se autoreglează; originea sa se găseşte la nivelul tubului distal şi aparatului juxta-glomerular. Celulele maculei densa ale tubului distal sunt în conexiune cu peretele arteriolei aferente care secretă renină şi cu celulele lacisului care se prelungesc prin mezangiumul glomerular. Variaţiile debitului urinar sau concentraţiile în NaCl în tubul distal sunt susceptibile de a influenţa vasomotricitatea arteriolei aferente şi astfel să regleze filtrarea glomerulară a nefronului omolog.

1.5. FUNCŢIA ENDOCRINĂ A RINICHIULUI se exercită prin:

- hormoni produşi de rinichi: renina, eritropoietina, vitamina D_3 activă;
- hormoni produşi de rinichi şi de alte organe: prostaglandine, adenozină, oxid nitric, kinină, endotelină, urodilatin;
- hormoni metabolizaţi de rinichi: hormoni tiroidieni, hormoni steroizi, hormoni polipeptidici;
- hormoni care influenţează funcţia renală şi echilibrul hidro-electrolitic: peptidul natriuretic atrial, PTH, ADH, aldosteron.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Renina este secretată la nivelul aparatului juxtaglomerular. Stimulii majori ai eliberării de renină sunt reprezentaţi de reducerea TA medii, hipovolemia, reducerea nivelului de catecolamine, concentraţia crescută de NaCl în macula densa. Angiotensina II (Ang II) îşi exercită acţiunile prin intermediul receptorilor AT 1 şi AT 2. Ang II este un puternic vaso-constrictor, stimulează secreţia de **aldosteron** şi **catecolamine,** retenţia de Na^+ în tubul proximal, stimulează centrul setei.

La nivel renal Ang II provoacă *vasoconstricţia arteriolei aferente şi a arteriolei eferente* (mai accentuată pe *arteriola eferentă*), reducerea fluxului plasmatic renal cu menţinerea ratei de filtrare glomerulară.

Aldosteronul este un hormon steroid sintetizat la nivel corticosuprarenal. Secreţia este stimulată de Ang II, K^+, ACTH şi inhibată de hormonul natriuretic atrial. La nivel renal, aldosteronul acţionează prin stimularea **Na^+-K^+-ATP-azei** de la nivelul membranei bazolaterale provocând reabsorbţia de Na^+, secreţia de K^+ şi de H^+ la nivelul tubului colector.

Prostaglandinele renale sunt acizi graşi nesaturaţi, derivaţi din acidul arahidonic prin intervenţia ciclooxigenazei. Prostaglandinele au atât proprietăţi vasodilatatoare, cât şi vasoconstrictoare. În condiţii normale fiziologice, prostaglandinele au efecte minime la nivel renal. În condiţii patofiziologice (hemoragie, insuficienţă cardiacă congestivă, depleţie de volum), prostaglandinele vasodilatatorii (PGE_2, PGI_2) contracarează efectele angiotensinei II şi ale catecolaminelor. Tromboxanul A_2 are efect vasoconstrictor renal cu reducerea fluxului sangvin renal şi a ratei de filtrare glomerulară.

Eritropoietina este o glicoproteină sintetizată la adult la nivel renal (în proporţie de 90%) în celule peritubulare interstiţiale de la joncţiunea corticomedulară. Producţia extrarenală de eritropoietină este predominent hepatică. Sinteza este stimulată de hipoxia care rezultă din anemia sau ischemia rinichiului. Eritropoietina acţionează asupra unităţilor formatoare de colonii ("colony forming units" CFU) ale celulelor eritroide şi stimulează producţia de globule roşii de către măduvă. Eritropoietina stimulează de asemenea eliberarea de reticulocite în sânge. Producţia de eritropoetină este stimulată de unii factori: HIF-1 (*hypoxia inducible factor 1*), prostaglandine, vasopresină, radicali liberi de oxigen, androgeni. Antiinflamatoarele nesteroidiene blochează producţia de eritropoetină, de asemenea unele citokine (interleukina 1 şi factorul de necroză tumorală α) inhibă producţia de eritropoietină. Pe lângă rolul esenţial în eritropoieză, eritropoietina prezintă şi efecte pleiotrope, în principal de limitare a apoptozei în leziunile de ischemie-reperfuzie la nivel renal, miocardic şi cerebral.

Rinichiul joacă un rol esenţial în transformarea vit. D în metaboliţi activi.

Vitamina D este metabolizată într-un prim timp la nivelul ficatului (25-hidroxi-vitamina D) şi din nou la rinichi în 1,25-dihidroxi-vitamina D. Acest metabolit este cel mai activ asupra absorbţiei intestinale de calciu.

Pe lângă numeroşii receptori pe care îi conţine pentru hormonul paratiroidian şi aldosteron, rinichiul participă de asemenea la degradarea a numeroşi hormoni polipeptidici (insulină, glucagon, gastrină, hormon paratiroidian). Nivelul plasmatic la unii din aceşti hormoni poate creşte în cursul insuficienţei renale, ca urmare a creşterii duratei lor de viaţă. Acest mecanism poate explica creşterea nivelului gastrinei în BCR sau diminuarea necesităţilor de insulină la diabetici când survine insuficienţa renală.

Bibliografie selectivă

- Reddy A. Essentials of renal physiology. East Hanover, College Book Publishers 1999.
- Schrier R. W. Manual of Nephrology: Diagnosis and Therapy Lippincott, Philadelphia 2005.
- Ursea N. Tratat de nefrologie. ediţia a II-a, Artprint, Bucureşti, 2006.

CAPITOLUL 2

ABORDAREA CLINICĂ A PACIENTULUI NEFROLOGIC

Pacienții la care medicul generalist suspectează o nefropatie sunt adresați de regulă nefrologului pentru una din următoarele modificări patologice:

- hipertensiune arterială severă/rezistentă la tratament
- proteinurie
- hematurie micro- sau macroscopică
- creşterea creatininei serice şi/sau a ureei sangvine
- litiază renală
- infecții urinare recidivante
- boli sistemice: colagenoze sau vasculite
- alte cBCRumstanțe clinice.

Consultația clinică nefrologică poate orienta diagnosticul spre: sindroame glomerulare, nefropatii tubulo-interstițiale, HTA reno-vasculară şi nefropatii vasculare, uropatii, insuficiență renală acută sau cronică sau spre alte diagnostice. Pentru elucidarea diagnosticului se impun investigații complementare:

- *examene biologice*: biochimia sângelui şi a urinii, hematologie, imunologie, explorări funcționale renale;
- *explorări imagistice*;
- *examenul morfologic*, atunci când este indicat, realizat în urma biopsiei renale.

Evaluarea clinică a pacientului cu boală renală suspicionată sau confirmată reprezintă o veritabilă provocare pentru medicul practician, deoarece:

- simptomatologia reno-urinară este frecvent absentă/frustă;
- frecvent simptomele sunt nespecifice;
- deseori sunt prezente semnele şi simptomele unor boli sistemice;
- durerea "renală" lipseşte în majoritatea bolilor renale.

2.1. ANAMNEZA

Anamneza reprezintă un element clinic esențial în diagnosticul de finețe al bolilor renale.

Care sunt elementele anamnestice importante în bolile renale? Sunt necesare anumite întrebări dirijate care să precizeze eventuale amănunte relevante pentru bolile renale.

Pacientul trebuie întrebat mai întâi asupra ***caracterului debutului*** manifestărilor patologice. Un debut ***acut*** este sugestiv pentru insuficienţa renală acută, glomerulonefrită acută, infecţii urinare. ***Debutul subacut*** al simptomatologiei se întâlneşte în glomerulonefrita rapid progresivă şi unele glomerulopatii secundare. În fine, debutul ***insidios*** apare de regulă în insuficienţa renală cronică, multe glomerulopatii cronice, nefropatii tubulointerstiţiale cronice etc.

Ordinea cronologică a simptomelor prezentate de pacient, intensitatea lor este foarte importantă. Pacientul trebuie încurajat să descrie simptomele cu propriile lui cuvinte. De exemplu, infecţia de tract respirator superior ce a precedat apariţia hematuriei macroscopice poate să sugereze nefropatia cu IgA.

Depistarea diverselor simptome şi semne poate orienta diagnosticul.

- **Pacientul prezintă intoleranţă digestivă persistentă (inapetenţă, greaţă, vărsături, in special matinale)?**

Intoleranţa digestivă se întâlneşte în stadiile avansate ale insuficienţei renale cronice şi în insuficienţa renală acută severă.

- **Bolnavul prezintă astenie intensă, progresivă?**

Astenia intensă reprezintă un semn de insuficienţă renală cronică avansată, ca expresie atât a impregnării uremice, cât şi a sindromului anemic. Astenia se asociază în fapt cu orice boală renală sau sistemică severă.

- **Pacientul prezintă poliurie nocturnă persistentă?**

Poliuria nocturnă (a nu se confunda cu polakiuria nocturnă a prostaticului) este sugestivă pentru BCR moderată/avansată. Poliuria diurnă şi nocturnă se întâlneşte în faza poliurică a IRA.

- **A prezentat modificări de culoare ale urinii?**
  - *hematuria macroscopică cu cheaguri* este sugestivă pentru o afecţiune urologică;
  - *hematuria macroscopică intermitentă* poate fi întâlnită în nefropatia cu IgA;
  - *urinile roşii-brune* pot fi o expresie a hematuriei macroscopice, dar şi a hemoglobinuriei sau mioglobinuriei masive;
  - *urina spumoasă* poate fi întâlnită în sindromul nefrotic;
  - *urina tulbure*, fetidă, este caracteristică infecţiilor urinare;
  - *urina matinală decolorată* sugerează un defect de concentraţie (BCR, nefropatii tubulo-interstiţiale, tubulopatii ereditare, diabet insipid);
  - *prezenţa fragmentelor tisulare* în urină indică prezenţa necrozei papilare.

- **Pacientul prezintă tulburări micţionale?**

Polakiuria şi micţiunea dureroasă sunt sugestive pentru o infecţie urinară joasă sau înaltă. Disuria, incontinenţa urinară, micţiunea imperioasă pot fi întâlnite în afecţiuni prostatice şi vezicale, multe dintre acestea cu potenţial răsunet asupra rinichilor.

Antecedentele personale patologice şi spitalizările anterioare

- **Există antecedente personale de boală renală?**

- **Există antecedente de boală renală în cadrul unei afecțiuni sistemice cunoscute?**

Pacientul cu istoric îndelungat de diabet zaharat prezintă un risc crescut de nefropatie diabetică. Lupusul eritematos sistemic se complică frecvent cu nefropatie lupică.

- **A prezentat pacientul infecții ale căilor respiratorii?**

Infecții recente ale căilor respiratorii se asociază cu apariția glomerulonefritei acute post-streptococice și cu nefropatia cu IgA. Infecțiile respiratorii recidivante pot sugera imunitate redusă sau un status disimunitar.

- **Există istoric de colică renală?**

Pacientul formator de calculi poate prezenta insuficiență renală acută obstructivă sau nefropatie obstructivă cronică. De asemenea, bolnavul litiazic poate avea modificări metabolice favorizante ale unor boli renale cronice (nefropatia hiperuricemică, hiperoxaluria).

Tabelul 1. Condiții asociate cu boala renală.

Condiția	Boala renală asociată
HTA	Nefroangioscleroză hipertensivă HTA secundară datorată bolii renale
Diabetul zaharat	Nefropatia diabetică
Guta	Calculi de acid uric
Cistite recurente și pielonefrite	Nefropatia de reflux
Cefalee cronică	Nefropatia analgezică
Sindromul Raynaud	Sclerodermia Lupusul eritematos sistemic Crioglobulinemia cu afectare renală
Sinuzite recurente	Granulomatoza Wegener Sindromul Goodpasture
Pleurezie, pericardită	Poliartrita reumatoidă Lupusul eritematos sistemic
Hemoptizii	Granulomatoza Wegener Sindromul Goodpasture
Tromboze recurente și pierderi fetale	Sindromul anticorpilor antifosfolipidici
Deteriorarea auzului	Sindromul Alport
Amigdalită	Glomerulonefrita poststreptococică
Ciroza hepatică	Sindrom hepato-renal
Hepatita B sau C	Glomerulonefrita membranoasă sau membranoproliferativă
Diareea	Sindromul hemolitic uremic
Tuberculoza	Tuberculoza urogenitală Amiloidoza Leucocituria sterilă
Infecția cu HIV	Nefropatia HIV
Neoplazie	Glomerulonefrita membranoasă

- **Există antecedente de sindrom edematos?**

Sindromul edematos este sugestiv pentru istoricul de glomerulopatie acută sau cronică, precum şi pentru insuficienţa renală.

- **Există antecedente de hipertensiune arterială?**

Antecedentele ginecologice şi obstetricale

La femei informaţii asupra menstruaţiei, contracepţiei şi sarcinii pot orienta diagnosticul.

- **Pacienta prezintă tulburări ale ciclului menstrual?**

Deteriorarea funcţiei renale poate fi asociată cu întârzierea apariţiei menarhei şi amenoree.

- **Pacienta ia estroprogestative?**

La pacientele care iau contraceptive estroprogestative, boala renală creşte semnificativ riscul de HTA.

- **Pacienta era sănătoasă înainte de a fi însărcinată?**

Apariţia sau exacerbarea bolii renale poate fi asociată cu sarcina. Creşterea unei proteinurii preexistente sarcinii poate să fie semnificativă şi să conducă la sindrom nefrotic.

- **Pacienta a avut avorturi spontane sau pierderi de sarcină în lună mare?**

Pierderile fetale repetate pot să sugereze lupusul eritematos sistemic şi sindromul anticorpilor antifosfolipidici.

Anamneza familială este deosebit de importantă la pacientul renal. Următoarele elemente anamnestice trebuie urmărite în mod special la pacientul cu afecţiune renală:

- **Există istoric de BCR la rudele de gradul I?**

Subiecţii cu rude apropiate care au BCR prezintă de asemenea risc crescut de disfuncţie renală cronică, chiar în absenţa unei afecţiuni genetice patente.

- **Există istoric familial de boală polichistică renală – forma autosomal dominantă?**

Prezenţa acestui istoric la unul dintre pacienţi conferă un risc de transmitere de 50%. Uneori, pacientul cu boală polichistică poate preciza doar că unul dintre părinţi/fraţi a decedat printr-o boală renală. În alte cazuri, bolnavul actual îşi aminteşte că unul dintre părinţi a decedat prin accident vascular cerebral hemoragic, în contextul unor valori tensionale mari.

- **Pacientul are fraţi/părinţi cu glomerulopatii?**

Există o predispoziţie familială pentru glomerulopatii, explicabilă prin susceptibilitatea pentru disimunitate.

- **Există un istoric familial de diabet zaharat?**

Atât DZ de tip 1, dar mai ales cel de tip 2 la un subiect conferă un risc crescut de boală diabetică la descendenţii direcţi. Mai mult, predispoziţia pentru nefropatie diabetică este şi ea determinată într-o măsură importantă de factori genetici.

- **Există un istoric familial de ateroscleroză precoce?**

Ateroscleroza precoce familială nu reprezintă doar un factor de risc major pentru morbiditate şi mortalitate cardiovasculară, ci şi pentru afectare renală aterosclerotică (stenoză de arteră renală şi, consecutiv, nefropatie ischemică).

Boli renale genetice

- Boala polichistică;
- Sindromul Alport;
- Boli metabolice cu afectare renală: nonglomerulară (cistinoza, hiperoxaluria, nefropatia urică), glomerulară (boala Fabry);
- Boli non-metabolice cu afectare renală: nonglomerulară (nefronoftizia), glomerulară (sindromul nefrotic congenital);
- Boli chistice: scleroza tuberoasă (angiolipom renal), bola von Lippel-Lindau (carcinom renal);
- Glomerulonefrite primare: nefropatia cu IgA familială, glomeruloscleroza focală şi segmentară;
- Dezordini tubulare: cistinuria, alte defecte tubulare moştenite;
- Dezordini cu "influenţă genetică": refluxul vezico-ureteral, sindromul hemolitic uremic.

Anamneza privind terapii medicamentoase anterioare

Cunoaşterea amănunţită a medicaţiei cronice şi a celei recente este esenţială pentru conturarea diagnosticului afecţiunii renale, precum şi pentru managementul ulterior al cazului. Ca urmare, este necesară o anamneză atentă, insistentă, reluată în timp, precum şi consultarea amănunţită a documentaţiei medicale anterioare a pacientului (bilete de iesire, reţete, buletine de analize). Care sunt situaţiile în care anamneza privind medicaţia sunt relevante pentru o boală renală?

- Istoric recent de tratament îndelungat cu ***aminoglicozide*** (>6 zile), mai ales cu doza neadaptată funcţiei renale – sugestiv pentru IRA (necroza tubulară acută prin mecanism toxic direct);
- Istoric recent de tratament antibiotic ambulator sau intraspitalicesc cu derivaţi de ***peniciline, cefalosporine, chinolone***, însoţit de IRA şi, eventual, de manifestări alergice cutanate – sugerează nefrita interstiţială acută alergică;
- Consum recent de ***AINS***, mai ales la vârstnici, diabetici şi hipertensivi, pacienţi cu BCR preexistentă, în special când se asociază deshidratarea şi/sau tratament cu IECA/sartani/diuretice – frecvent această situaţie duce la IRA funcţională sau la necroza tubulară acută;
- Consum cronic (ani de zile), constant (zilnic), în cantităţi mari (doza cumulativă 2-7 kg) de ***analgezice, AINS sau combinaţia acestora*** – frecvent, această situaţie duce la nefrita interstiţială cronică (nefropatie analgezică);
- Tratament recent cu ***citostatice***: cisplatina cauzează nefrotoxicitate tubulară directă (necroza tubulară acută); sindromul de liză tumorală care eventual urmează tratamentului cu citostatice determină de asemenea NTA;
- Necesitatea administrării de multiple (cel puţin trei) clase de antihipertensive în

doze mari, fără a se obține un control tensional adecvat, sugerează HTA secundară reno-parenchimatoasă sau reno-vasculară.

Tabelul 2. Nefrotoxinele și consecința la nivel renal.

Nefrotoxine	Boala
Diuretice Antihipertensive (IECA, ARA II) AINS, Inhibitori Cox 2 Ciclosporină Tacrolimus Vasoconstrictoare	IRA prerenală
AINS Penicilamina Săruri de Aur Hidralazina Interferon alfa Antitiroidiene Solvenți organici Praf de siliciu	Glomerulonefrită
Chimioterapice (Mitomicina C, Cisplatina, Bleomicina) Imunosupresoare (Ciclosporina, Tacrolimus) Clopidogrel Chinine Contraceptive orale	Microangiopatia trombotică
Aciclovir Etilenglicol Sulfonamide Methotrexat Indinavir	Tubulopatii (formale de cristale)
Aminoglicozide Antifungice (Amfotericina, Ifosfamida, Foscarnet) Antivirale (Adefovir, Cidofovir, Tenofovir) Cisplatina Metale grele (arsenic, mercur, cadmiu) Ierburi Interleukina 2 Imunoglobuline intravenos Paracetamol Paraquat Pentamidina Substanțele de contrast	Necroza tubulară acută
Antibiotice (penicilina, cefalosporine, chinolone, rifampicina, sulfonamide) Alopurinol	Nefrita interstițială

Cimetidina	
AINS, Inhibitori Cox 2	
Diuretice	
Sulfalazine, mesalazina	
Analgezice	
Omeprazol	
Plumb	Nefrita interstițială cronică
Litiu	
Ierburi chinezești	
Analgezice	

Anamneza ocupațională

- *Expunerea cronică la plumb sau mercur* este sugestivă pentru nefropatie interstițială cronică, cauzată de aceste elemente grele.
- *Expunerea la hidrocarburi* se asociază cu o incidență crescută a glomerulonefritei rapid progresive.
- Prezența IRA severe, însoțită de acidoză metabolică severă, în special la un pacient etilic cronic, sugerează fie *intoxicație cu etilenglicol* (antigel), fie cu *metanol* (ingestie de alcool industrial).
- *Lucrul prelungit în frig* favorizează infecțiile urinare, în special la femei.
- *Profesiile sedentare și dieta hipercalorică* favorizează ateroscleroza generalizată, incluzând nefropatia ischemică.
- *Muncitorii care lucrează cu anilină* au o incidență mai mare a tumorilor uroteliale.
- *Minerii, fermierii* au un risc mai mare de leptospiroză.

Factorii etnici și geografici

- Insuficiența renală asociată cu HTA sau diabet este mai frecventă la rasa neagră.
- Nefropatia cu IgA este mai frecventă la caucazieni și asiatici (China, Japonia, Singapore).
- Lupusul eritematos sistemic este mai frecvent la asiatici și la rasa neagră.

2.2. EXAMENUL FIZIC

Examenul fizic general

- ***Starea generală alterată*** se întâlnește atât în BCR avansată, cât și în IRA severă. De asemenea, orice boală sistemică severă cu afectare renală se poate însoți de alterarea stării generale (diabet zaharat decompensat, LES activ, mielom multiplu, vasculită sistemică etc.).
- ***Hipotrofia staturo-ponderală*** se poate întâlni la pacienții cu boală cronică de rinichi ce evoluează din copilărie.
- ***Faciesul*** este modificat în unele boli: piele îngroșată și rigidă la pacienții cu sclerodermie, diapariția bulei Bichat asociat cu lipodistrofie parțială la pacienții cu glomerulonefrită membrana-proliferativă tip II, pierderea cartilajului nazal la

pacienţi cu granulomatoză Wegener, facies în lună plină la pacienţi sub corticoterapie, edem periorbitar la pacienţii cu sindrom nefrotic şi la cei hiperhidrataţi.

- ***Modificările cutanate*** sunt frecvente în bolile renale. Paliditatea teroasă este specifică sindromului uremic din BCR avansată. Pielea este uscată, cu pliu cutanat persistent la pacientul deshidratat cu IRA sau cu BCR. Paloarea este obişnuită la pacienţii cu BCR, fiind consecinţa anemiei renale. Se pot întâlni, de asemenea, hiperpigmentări la nivelul zonelor expuse la soare. Pacientul cu uremie cronică prezintă frecvent escoriaţii cutanate sau papule roşii-brune datorate pruritului uremic. Atât în BCR avansată, cât şi în IRA severă se observă frecvent peteşii şi echimoze ca expresie a tulburărilor de coagulare. Erupţii purpurice se mai întâlnesc în vasculitele sistemice, nefrita interstiţială acută imun-alergică, colagenoze, purpura Henoch-Schönlein, purpura trombotică trombocitopenică etc.

Nodulii subcutanaţi pot să apară la pacienţii cu hiperparatiroidism secundar şi se datorează depunerilor de săruri de calciu în piele (calcinosis cutis).

Leziuni hiperkeratozice ce se pot transforma malign se pot întâlni la pacienţii ce primesc terapie imunosupresoare pe termen lung.

Angiokeratoamele pot sugera boala Fabry.

Sindromul Raynaud, sclerodactilia, calcinoza se pt întâlni la sclerodermici.

- ***Modificările la nivelul unghiilor.*** Absenţa lunulei, prezenţa a două benzi, albă proximală şi roşie distală, liniile Beau transversale se pot întâlni la pacienţii cu boală cronică de rinichi. Hemoragiile ungveale se întâlnesc la pacienţii cu vasculită sau endocardită. Unghiile distrofice (patelă absentă sau hipoplazică) pot fi expresia sindromului "nail-patella".
- ***Modificări la nivelul gurii.*** Halena uremică se poate remarca la pacienţii cu insuficienţă renală severă, hipertrofia gingivală la cei ce primesc ciclosporină, candidoză orală la imunosupresaţi.
- ***Modificări la nivelul ochilor.*** Pot să apară calcificări corneene, ochii roşii (irită, episclerită) la dializaţi, hemoragii subconjunctivale la pacienţii cu vasculită, lenticon la pacienţii cu sindrom Alport. Modificări ale fundului de ochi pot fi întâlnite la pacienţii cu diabet, hipertensiune, vasculite sau glomerulonefrită membrano-proliferativă tip 2.
- ***Modificările ţesutului subcutanat.*** Ţesutul subcutanat este frecvent slab reprezentat la pacienţii cu afecţiuni renale cronice severe (BCR avansată cu malnutriţie). Modificări asemănătoare se constată în glomerulopatii secundare neoplaziilor sau altor afecţiuni sistemice severe. Pacientul obez cu sindrom nefrotic prezintă frecvent nefropatie diabetică sau glomeruloscleroză focală şi segmentală.
- ***Edemele*** sunt frecvente în bolile renale. Ca urmare, la orice pacient edematos trebuie realizat diagnosticul diferenţial cu alte cauze majore de edeme (boli cardiace, hepatice, endocrine, venoase). Mai mult, pacientul cu edeme cardiace sau hepatice poate prezenta disfuncţie renală semnificativă (IRA sau BCR în insuficienţa cardiacă congestivă, sindrom hepato-renal în ciroza hepatică).

Edemele renale tipice sunt simetrice, albe, moi (lasă godeu), fiind caracteristice

pentru sindromul nefrotic. De asemenea, pacientul cu IRA sau BCR hiperhidratat prezintă sindrom edematos, mergând de la edeme discrete până la anasarcă. Edemele asimetrice sugerează tromboza venoasă profundă (sindrom nefrotic sever, pacient cu afecțiune renală severă, imobilizat la pat).

- Prezența ***ganglionilor palpabili*** sugerează fie o infecție (streptococică, sifilitică, tuberculoasă, virală – citomegalovirus etc.), fie o neoplazie (asociată cu glomerulopatie secundară, IRA prin sindrom de liză tumorală etc.).
- ***Țesutul muscular*** este slab reprezentat la pacientul malnutrit cu afecțiune renală și/sau sistemică severă și îndelungată. Hipotrofia musculară se poate întâlni și în colagenoze (polimiozită) și la pacientul cu tratament corticosteroid îndelungat (glomerulopatii primitive, nefropatie lupică, vasculite sistemice, glomerulonefrită rapid progresivă). Țesutul muscular dureros, edemațiat se întâlnește în sindromul de strivire ("crush-syndrome"), însoțit de rabdomioliză masivă și IRA mioglobinurică.
- ***Aparatul osteo-articular.*** Dureri osteoarticulare difuze, însoțite sau nu de calcificări periarticulare, se întâlnesc frecvent la pacientul cu B terminală tratat timp îndelungat prin dializă cronică. Osteonecroza aseptică de cap femural, cu impotență funcțională, se constată în special la pacienții renali cu istoric de tratament îndelungat cu corticosteroizi în doze mari. Poliartralgiile sunt frecvente la pacientul cu nefropatie lupică. Semnele celsiene prezente în special la nivelul halucelui (în cadrul atacului de gută) pot sugera coexistența unei nefropatii hiperuricemice.

Deformările articulare se întâlnesc la pacientul cu poliartrită reumatoidă. Prezența modificărilor artrozice la un pacient cu disfuncție renală sugerează consumul acut sau cronic de antiinflamatoare nesteroidiene (cauză importantă atât de IRA, cât și de nefropatie analgezică).

Examinarea coloanei vertebrale lombare este utilă în special pentru diagnosticul diferențial între o afecțiune vertebrală și una renală (infecție urinară, nefropatie obstructivă).

- ***Aparatul respirator***

Colecțiile pleurale sunt fie expresia sindromului edematos sever (anasarca), fie a unei boli sistemice cu coafectare renală. *Infecțiile respiratorii* se asociază cu glomerulonefritele acute, nefropatia cu IgA, dar și cu orice situație însoțită de imunitate redusă (insuficiența renală acută sau cronică, tratament imunosupresiv, boli sistemice). La pacientul renal imunodeprimat, infecția respiratorie *specifică* (tuberculoza pulmonară) este semnificativ mai frecventă în comparație cu populația generală. În cazul pacienților transplantați renal, pneumopatia interstițială acută asociată citomegalovirozei poate evolua cu insuficiență respiratorie. *Hemoptiziile* sunt întâlnite în sindromul pulmo-renal (boala Goodpasture, vasculita sistemică, edem pulmonar acut la un pacient cu IRA sau BCR, supradozare de anticoagulante la un pacient cu sindrom nefrotic și disfuncție renală etc.). Semnele și simptomele de *tromboembolism pulmonar* se întâlnesc la pacienți cu risc trombotic mare (sindrom

nefrotic sever, afecţiune renală severă, debilitantă, sindromul anticorpilor anti-cardiolipinici). *Insuficienţa respiratorie acută* este frecventă la pacientul cu IRA severă, în cadrul insuficienţei multiple de organ. Pe de altă parte, infecţiile pulmonare cronice pot cauza amiloidoza sistemică secundară, de regulă cu afectare renală.

- ***Aparatul cardiovascular***

Pacientul cu insuficienţă renală cronică prezintă extrem de frecvent *comorbidităţi cardiovasculare, disfuncţia renală cronică fiind un factor de risc în sine, cu un impact prognostic mai important decât factorii de risc "clasici" precum dislipoproteinemia, HTA sau fumatul.* Aceste comorbidităţi pot fi cauza disfuncţiei renale cronice (ateroscleroza generalizată, insuficienţa cardiacă congestivă), sau sunt un rezultat al uremiei cronice.

- *Insuficienţa ventriculară stângă*, cu toate semnele şi simptomele caracteristice, este frecventă la pacientul hiperhidratat cu IRA sau BCR, în special dacă este oliguric/anuric şi dacă asociază HTA severă. Mai mult, pacientul prezentând semne şi simptome de insuficienţă cardiacă congestivă globală prezintă deseori disfuncţie renală (acută sau cronică).
- *Hipertensiunea arterială* necesită o atenţie deosebită la pacientul renal, fiind un factor major de progresie a disfuncţiei renale, precum şi un factor de risc cardiovascular important la un subiect care prezintă deja un risc foarte ridicat. Măsurarea frecventă (de două ori pe zi) a TA este obligatorie la majoritatea pacienţilor renali internaţi. Pacienţii renali prezintă frecvent abolirea ritmului cBCRadian fiziologic al TA, cu valori tensionale asemănătoare sau chiar mai mari în cursul nopţii, în comparaţie cu valorile tensionale diurne. De asemenea, este importantă măsurarea TA în ortostatism, în vederea decelării hipotensiunii ortostatice, expresie subtilă a deshidratării (IRA, BCR) sau a neuropatiei vegetative (BCR în stadiul terminal, însoţită sau nu de diabet zaharat).
- Pacientul cu insuficienţă renală prezintă frecvent *aritmii* importante/ maligne (extrasistolie ventriculară, episoade de tahicardie ventriculară, fibrilaţie atrială paroxistică sau cronică), fie ca expresie a diselectrolitemiei, fie datorită afectării cardiace severe.
- *Frecătura pericardică* este relativ frecvent întâlnită la pacientul cu BCR avansată, prezentat tardiv la medic. Prezenţa frecăturii pericardice reprezintă un semnal de alarmă, necesitând iniţierea de urgenţă a hemodializei. În absenţa acesteia, pericardita uremică evoluează spre tamponadă pericardică (puls paradoxal, insuficienţă ventriculară dreaptă acută).
- *Accesul vascular* (fistula arterio-venoasă) este prezentă la pacienţii care fac hemodializă. Poate fi funcţional (freamăt, suflu) sau nefuncţional, situaţie în care pacienţii pot avea un cateter venos central (subclavicular, jugular, femural).

- ***Aparatul digestiv***

Afecţiunile digestive sunt frecvente la pacientul renal. *Simptomatologia dispeptică de tip ulceros* se întâlneşte deseori la pacientul cu retenţie azotată majoră (ulcere peptice datorită gastritei uremice). Pacientul cu boală renală prin

disimunitate (glomerulopatii cronice) în tratament cu corticosteroizi poate de asemenea prezenta simptomatologie ulceroasă.

Hepatita cronică se asociază cu mai multe boli renale. Infecțiile cu virus hepatitic B sau C determină glomerulopatii secundare. În unele cazuri se asociază manifestări cutanate și sistemice de tip vasculitic (crioglobulinemie secundară infecției cu virus hepatitic C). Mai mult, la pacientul cu BCR terminală tratat prin dializă se constată o frecvență crescută a infecțiilor cu virusuri hepatitice (risc crescut de infecție prin prezența cBCRuitului extracorporeal de hemodializă, imunitate redusă și, eventual, transfuzii de sânge). Ca urmare, examenul clinic al ficatului și splinei trebuie efectuat atent la pacientul renal. Pacienții cu semne de decompensare hepatică (parenchimatoasă și/sau vasculară) și oligurie/retenție azotată pot dezvolta sindrom hepato-renal.

Extensia cateterului de dializă peritoneală se poate observa pe abdomen la pacienții cu insuficiență renală care fac dializă peritoneală. Acești pacienți au abdomenul mărit de volum datorat ascitei artificiale create de prezența lichidului de dializă.

Palparea abdomenului poate să deceleze nefromegalia uni sau bilaterală, rinichiul transplantat (în fosa iliacă dreaptă sau stângă), diferite tumori, alte organomegalii.

- ***Aparatul renal***

Rinichii se pot de obicei palpa adecvat doar la persoanele slabe. Durerea la palparea rinichilor sugerează o infecție urinară înaltă și/sau obstrucție. Prezența unor mase globuloase, policiclice, în fosele iliace sugerează prezența bolii polichistice renale. Punctele ureterale dureroase indică prezența unei obstrucții. În majoritatea bolilor renale însă, nu este prezentă simptomatologia algică.

La pacientul renal se va monitoriza atent și sistematic *diureza*, notându-se modificările de volum, culoare, miros (inspecția vizuală a urinii de către medic este obligatorie).

- ***Aparatul genital***

Infecțiile genitale (vaginite, anexite etc.) favorizează infecțiile urinare. Neoplasmele genitale se pot manifesta ca sindrom edematos (sindrom nefrotic secundar) sau pot determina anurie/nefropatie obstructivă. Ca urmare, examenul ginecologic (inclusiv al sânului și ganglionilor axilari) este obligatoriu la pacienta cu afecțiune renală și cu simptomatologie sugestivă. Simptomatologia prostatică, în prezența disfuncției renale și/sau a infecției urinare sugerează obstrucția căilor urinare. Tușeul prostatic este obligatoriu la pacientul vârstnic cu afecțiune renală.

- ***Organele de simț***

Surditatea este prezentă la pacientul cu anumite afecțiuni renale genetice, cum ar fi sindromul Alport. Tulburările de vedere sugerează prezența retinopatiei diabetice sau a celei hipertensive.

- ***Sistemul nervos***

Pacientul cu retenţie azotată majoră poate prezenta tulburări psihice mergând de la dificultăţi de concentrare până la coma uremică. Convulsiile şi coma pot fi manifestarea unor tulburări diselectrolitemice severe (în special hipo- şi hipernatremia asociată cu IRA).

Pacientul cu uremie cronică poate prezenta semne şi simptome de *neuropatie senzorială* (arsuri, sindromul "picioarelor neliniştite") şi/sau *motorie*. Frecvent, aceste manifestări clinice provoacă depresie.

Neuropatia uremică vegetativă se manifestă prin hipotensiune ortostatică, tahicardie, inversarea ritmului cBCRadian fiziologic al TA, tulburări de tranzit intestinal, tulburări micţionale. Tulburările neuropatice sunt mai pregnante în cazul asocierii neuropatiei diabetice şi/sau etanolice.

Prezenţa *mononeuropatiilor multiple* sugerează o afecţiune vasculitică.

În concluzie, pacientul renal necesită o anamneză riguroasă şi un examen fizic foarte atent, cuprinzând totalitatea aparatelor şi sistemelor. Manifestările clinice ale bolilor renale sunt polimorfe, evidenţiindu-se numeroase manifestări la nivelul diverselor organe şi sisteme. Aceasta se datorează atât frecvenţei crescute a afectării renale în boli cu răsunet sistemic, precum şi complicaţiilor multiple ale bolilor renale acute sau cronice. Frecvent, simptomatologia "renală" tipică este absentă, frustă sau nespecifică, reprezentând o provocare pentru clinician în perspectiva unui diagnostic corect şi complet al afecţiunii renale.

CAPITOLUL 3

INVESTIGAŢIILE PARACLINICE LA PACIENTUL NEFROLOGIC

3.1. DETERMINAREA FUNCŢIEI EXCRETORII RENALE

Determinarea funcției excretorii renale este *esențială pentru diagnosticul insuficienței renale acute sau cronice*. De asemenea, cunoașterea exactă a capacității excretorii renale este indispensabilă pentru determinarea *dozajului medicamentelor*, împiedicând astfel potențiale accidente legate de supradozaj.

Toți pacienții ambulatorii cu *mare risc de boală renală* (diabetici, hipertensivi, aterosclerotici, pacienți cu antecedente familiale sau personale de boală renală, pacienți expuși unei medicații cronice potențial nefrotoxice) trebuie investigați obligatoriu, periodic, în ceea ce privește funcția renală. Parametrii de retenție azotată vor fi obligatoriu determinați de asemenea la toți pacienții internați, indiferent de boala sau secția în care aceștia sunt investigați.

Funcția excretorie renală se determină utilizând în principal doi parametri sangvini ușor de efectuat și ieftini – **ureea plasmatică** și **creatinina serică**. Dintre aceștia, creatinina serică reflectă mai fidel funcția renală; totuși, rata de filtrare glomerulară se apreciază mai exact cu ajutorul unor formule (vezi mai jos) decât prin simpla determinare a creatininei serice. Ureea și creatinina serică fac parte din bilanțul biologic de rutină, efectuat anual de către medicul de familie, la toți pacienții înscriși pe liste, chiar și în plină sănătate aparentă.

3.1.1. Ureea plasmatică (valori normale – V.N. = 10-40 mg/dl):

- Valori crescute se întâlnesc în: IRA, BCR și stări însoțite de hipercatabolism (sepsis, tratament cu corticosteroizi în doze mari etc.);
- Valori reduse ale ureei sunt sugestive pentru disfuncție hepatică severă și malnutriție.

În lumea anglo-saxonă, frecvent în locul ureei plasmatice se determină **BUN** ("blood urea nitrogen" = azotul ureic). Echivalența dintre uree și BUN se obține împărțind valoarea ureei plasmatice la 2,2.

3.1.2. Creatinina serică (V.N.= 0.6 - 1,0 mg/dl la femei, 0,8 -1,3 mg/dl la bărbaţi, conversia de la mg/dl la μmoli/l se face înmulţind valoarea în mg/dl cu 88,4)

- Valori crescute se întâlnesc în IRA şi BCR (însă numai după o reducere cu cel puţin 50% a funcţiei excretorii renale!), rabdomioliză, acromegalie, utilizarea de suplimente de creatină;
- Valori reduse sunt întâlnite în malnutriţie, la pacienţi cu masă musculară redusă, la pacienţii cu amputaţii, sarcină (hemodiluţie)

Pentru exprimarea acestor parametri în μmoli se folosesc formule de conversie:

Creatinina în μmoli = creatinina mg/dl x 88,4

Ureea în mmoli = ureea mg/dl împărţită la 5

Valori normale:

- uree = 10-40 mg/dl (2-8 mmoli/l)
- creatinina serică "normală" la adult:
  - bărbat: 0,8-1,3 mg/dl (70-114 μmoli/l);
  - femeie: 0,6-1,0 mg/dl (53-88 μmoli/l).

Raportul normal între valorile ureei şi creatininei este de 30:1. Când acest raport este mult mai mare, este sugestiv pentru IRA funcţională sau pentru o stare hipercatabolică.

Valorile "normale" (în special limita superioară a normalului) pentru creatinina serică trebuie interpretate cu mare precauţie. Creatinina serică este dependentă de sexul, vârsta şi dimensiunile pacientului, precum şi de masa musculară! *Creatinina serică creşte peste valorile "normalului" doar la o reducere cu cel puţin 50% a ratei de filtrare glomerulară* (vezi figura 1).

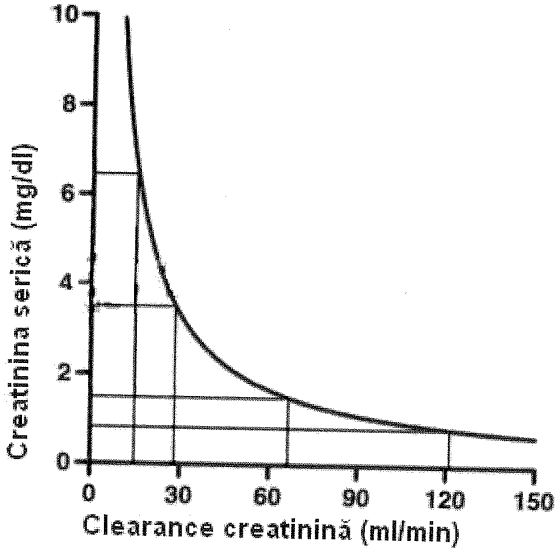


Figura 1. Relaţia dintre creatinina serică şi clearance-ul creatininic.

Să luăm ca exemplu o pacientă vârstnică (de 70 de ani), cu greutate de 45 kg, care are clearance creatininic de 31 ml/min în condițiile unei creatinine serice de 1,2 mg/dl! Ca urmare, această pacientă prezintă o *reducere la o treime a funcției renale*! Această constatare are importante consecințe clinice:

- pacienta are mare risc de progresie spre boală renală cronică terminală (în cazul în care disfuncția renală este cronică); pacienta prezintă IRA semnificativă (în cazul unor valori anterioare mai reduse ale creatininei serice);
- pacienta prezintă un risc cardiovascular foarte mare (disfuncția renală cronică reprezintă un factor de risc cardiovascular mult mai potent decât factorii de risc cardiovascular "tradiționali" – dislipidemia, fumatul etc.);
- pacienta este foarte vulnerabilă la orice factor de acutizare a disfuncției renale (hipovolemie, hipotensiune, deshidratare, medicație precum AINS, IECA, diuretice, aminoglicozide etc.);
- în absența calculării clearance-ului creatininic, riscul de supradozare a medicamentelor este foarte mare. *De exemplu, dacă doza obișnuită de vancomicină este de 2 g/zi la funcție renală normală, la această pacientă, doza adecvată este de 1 g la 3 zile!*

La subiecți cu înălțime și greutate mică, vârstnici, cu masă musculară redusă, chiar la o reducere cu 70% a funcției excretorii renale, creatinina serică poate fi încă "normală". Ca urmare, pacienți cu disfuncție renală importantă (fie prin IRA, fie prin boală renală cronică) pot rămâne nediagnosticați dacă medicul se bazează doar pe valoarea creatininei serice – cu consecințe terapeutice și prognostice nefaste!

În consecință, pe baza creatininei serice, se efectuează o estimare mai precisă a ratei de filtrare glomerulară, prin **clearance-ul de creatinină**. La pacienții spitalizați, se poate calcula **direct** clearance-ul creatininic după următoarea formulă:

Clearance-ul creatininic (ml/min/1.73m^2) = creatinina urinară (mg/dl) x volum urinar (ml) / creatinina serică (mg/dl) x timpul de colectare (minute = 1440 minute în 24 ore).

Această determinare, deși mai fidelă decât calcularea indirectă a clearance-ului de creatinină, este relativ dificil de implementat și nu se mai folosește în practica medicală curentă, deoarece presupune colectarea precisă, pe 24 de ore, a urinii pacientului. În cazul pacienților cu complianță redusă, erorile în colectarea urinii pot duce la concluzii false.

În practica medicală curentă, cea mai utilizată este determinarea

Clearance-ul creatininic (ml/min/1.73m^2) după formula Cockroft-Gault :

$$\frac{\text{(140-vârsta) x greutatea (kg)}}{\text{72 x creatinina serică (mg/dl)}} \text{ x 0,85 la femei}$$

Cl de creatinină = (140 – vârsta) x G x 1,23 (B) sau 1,04 (F)/ creatininemia (μmol/l)

Această formulă, extrem de uşor de calculat de către orice medic, trebuie folosită la orice pacient internat, în vederea estimării funcției excretorii renale. O formulă de calcul şi mai precisă este **formula MDRD**, utilizabilă cu un calculator de buzunar relativ performant (actualmente, se utilizează în special pentru studii clinice):

Clearance-ul creatininic (ml/min/1.73m^2) = 186 x [creatinina serică (μmol/l) x 0.0113]$^{-1.154}$ x vârsta (ani)$^{-0.203}$ (x 0.742 în cazul femeilor)
186 x Cr s în mg/dl $^{-1,154}$ x vârsta $^{-0,203}$ se multiplică cu 0,762 la F, şi cu 1,21 pentru rasa neagră
creatininemia în mg/l = 8,89 = creatininemie în μmol/l
Există în prezent calculatoare pe diverse site-uri de internet, care permit determinarea rapidă a clearance-ului de creatinină după formula MDRD:
http://www.nephron.com/cgi-bin/MDRD_GFR.cgi şi
http://www.aranesp.com/professional/ckd/gfr_calc/gfr_abbr_mdrd.jsp

Estimarea funcției renale atât prin formula Cockroft-Gault cât şi prin formula MDRD este imprecisă în cazul populației cu funcție renală normală sau uşor modificată.

Pentru o estimare precisă a funcției renale la această categorie a fost dezvoltată o nouă ecuație denumită **CKD-EPI**. Pentru validarea formulei s-au folosit date din aproximativ 16 studii, toate utilizând pentru determinarea RFG metoda standard (dozarea inulinei, dozarea iothalamatului).

Formula **CKD-EPI** are avantajul unui număr mai mic de erori şi precizie mai mare în cazul populației generale cu RFG normală sau crescută. Deoarece prezintă o eficacitate similară cu MDRD în cazul populației cu RFG < 60 ml/min şi precizie mai bună dacă RFG > 60 ml/min, ghidul KDOQI recomandă folosirea de rutină a formulei **CKD-EPI**.

Pentru estimarea RFG utilizând **CKD-EPI** se poate folosi următorul link de internet: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr. calculator.cfm.

Valorile normale pentru clearance-ul creatininic sunt:

- la bărbați: 125 ± 25 ml/min;
- la femei: 95 ± 20 ml/min.

Începând cu al 40-lea an de viață, există o reducere fiziologică a ratei de filtrare glomerulară cu circa 1 ml/an. Disfuncția renală cronică (boala cronică de rinichi) este cert prezentă dacă subiectul prezintă o reducere a clearance-ului creatininic la sub 60 ml/min timp de mai mult de 6 luni (vezi capitolul *„Boala cronică de rinichi"*).

În concluzie, ecuațiile care estimează funcția renală pot fi mai puțin precise atunci când sunt folosite pentru anumite categorii de populație. Acestea includ persoane cu RFG normal, copii, pacienți vârstnici, anumite grupuri etnice şi pacienți cu masa musculară neobişnuită (foarte mare, obezitate morbidă, amputații, etc.). În aceste situații se recomandă determinarea clearance-ului de creatinină prin metoda clasică.

3.2. EXAMENUL DE URINĂ

Examenul de urină reprezintă o investigație esențială și indispensabilă la pacienții cu afecțiuni renale. Examenul de urină cuprinde **examenul sumar de urină** și examenul în microscopie optică al **sedimentului urinar**.

3.2.1. Examenul sumar de urină (ESU) reprezintă o investigație biochimică simplă, rapidă și ieftină. ESU este un test *screening* obligatoriu la toți pacienții internați, indiferent de natura bolii care a necesitat internarea. De asemenea, ESU ar trebui sa facă parte din investigațiile periodice (anuale) în populația generală, chiar și la persoanele în aparentă stare de sănătate. În mod deosebit, detectarea semicantitativă a hematuriei și proteinuriei prin ESU oferă informații importante asupra unor afecțiuni nefrologice și urologice cu evoluție subclinică sau clinic frustă (vezi capitolele respective). Cu atât mai mult, ESU este indicat periodic la pacienții de mare risc renal (diabetici, hipertensivi, ateroscleroticí, subiecți cu rude de gradul I prezentând afecțiuni renale severe etc.).

Ideal, ESU se realizează din prima urină de dimineață (cea mai concentrată), colectată într-un recipient foarte curat (nesteril). Fireşte, în cursul prezentărilor de urgență la medic, ESU se efectuează din prima urină disponibilă. Se preferă, ca și în cazul uroculturii, urina "prinsă în zbor din jetul mijlociu". În cazul în care colectarea urinii de către pacient este imposibilă (pacient necooperant), se utilizează cateterizarea vezicală (riscul infecției urinare la o cateterizare unică este neglijabil). La bărbatul necooperant poate fi utilizată și punga colectoare atașată la un prezervativ. Pacienții care sunt cateterizați permanent prezintă în punga colectoare urină expusă unei staze prelungite; ca urmare, de preferință, urina colectată la acest tip de pacienți se obține prin clamparea tubului de dren și extragerea urinii de deasupra locului de clampare. În fine, la copii, urina pentru examenul urinar se poate obține prin aspirație suprapubiană.

Pentru ESU se utilizează bandelete reactive (*dipstick*), care se cufundă pentru câteva secunde în urina pacientului. Bandeleta se compară cu un etalon, indicând semnificația virajului de culoare a unora dintre elementele bandeletei (vezi figura 2). În general, cu cât virajul de culoare este mai intens, cu atât elementul patologic este prezent în cantitate mai mare (astfel, proteinuria, hematuria, leucocituria sau glucozuria se determină semicantitativ cu +, ++, +++, ++++). Pentru alte elemente, virajul de culoare indică, cu aproximație, o anumită valoare (de ex. a pH-ului, densității urinare). În fine, unele elemente investigate de către ESU se exprimă ca prezent/absent (de exemplu nitriții). ESU poate fi determinat de către orice medic, în ambulator; atunci când există probe numeroase, se preferă citirea automată a virajului de culoare de către un aparat, care eliberează un mic buletin-tip.

Care sunt elementele clinice și informațiile oferite de către examenul sumar de urină?

- **pH-ul urinar** variază în mod fiziologic, în funcție de echilibrul acido-bazic și de tipul de alimentație (predominant proteică – pH acid sau predominant

vegetariană – pH bazic), de la 4,5 la 8; acesta este şi intervalul pe care îl poate măsura ESU. Utilizarea clinică cea mai frecventă a pH-ului urinar este în managementul pacienţilor cu acidoză metabolică. Creşterea excreţiei urinare de acid face ca în cazul complicaţiei de mai sus pH-ul urinar să scadă sub 5,3. Valori mai mari decât 5,3 pot indica prezenţa unei forme de acidoză tubulară renală. Pentru a se putea face distincţia între tipurile de acidoză tubulară renală se utilizează excreţia fracţionată a bicarbonatului.

Figura 2. Dipstick urinar (bandeletă reactivă).

Utilizarea pH-ului urinar ca metodă diagnostică se poate face doar dacă urina este sterilă. Infecţiile cu patogeni care produc urează (ex: *Proteus mirabilis*) determină creşterea pH-ului până la 7,0-7,5.

- **Densitatea urinară specifică** în urina concentrată de peste noapte este între 1015-1030. Determinarea unei densităţi <1015 în aceeaşi urină sugerează o reducere semnificativă a capacităţii de concentrare a urinii (de regulă, prin afectarea tubulo-interstiţială din IRA intrinsecă, BCR, nefropatii tubulare sau tubulo-interstiţiale).
- Determinarea semicantitativă a **proteinuriei** (vezi şi subcapitolul *"Determinarea şi evaluarea proteinuriei"*): variaţia reacţiei de culoare se întinde de la "urme" la ++++. Echivalenţele semicantitative sunt: urme = 1-10 mg/dl, + = 15-30 mg/dl, ++ = 40-100 mg/dl, +++ = 150-350 mg/dl, ++++ >500 mg/dl. Aceste cifre au valoare pur orientativă, evaluarea mai exactă realizându-se prin determinarea cantitativă a proteinuriei/24 ore. De exemplu urina diluată va subestima gradul proteinuriei, pe când urina concentrată poate supraestima şi indica proteinurie masivă, reacţie fals pozitivă. Bandeleta reactivă este foarte sensibilă la prezenţa albuminei în urină şi mai puţin la prezenţa globulinelor, hemoglobinei sau lanţurilor uşoare. Urina negativă pentru proteine la metoda bandeletei reactive, dar pozitivă (>0,3 g/24 ore) la determinarea cantitativă cu acid sulfosalicilic sugerează prezenţa lanţurilor uşoare. Urina foarte acidă şi prezenţa unor

contaminanți pot da reacții *fals-pozitive*. De asemenea, penicilina în doze mari, tolbutamida și sulfonamidele, precum și substanțele de contrast iodate pot determina reacții *fals-pozitive* pentru proteinurie. Metoda dipstick nu este suficient de sensibilă pentru detectarea microalbuminuriei.

- Determinarea prezenței **sângelui** în urină (vezi și subcapitolul *"Diagnosticul și evaluarea hematuriei"*). Metoda bandeletei reactive se bazează pe activitatea peroxidazică a hemoglobinei, aceasta catalizând formarea unui peroxid organic, urmată de oxidarea unei substanțe conținute în bandeletă. Hematiile intacte determină o colorare punctată a bandeletei, în timp ce hemoglobina liberă (rezultată frecvent din hemoliza hematiilor în urina depozitată timp mai îndelungat) determină colorarea uniformă a bandeletei. *Reacțiile fals-pozitive* sunt determinate de alți oxidanți contaminanți de tipul poliviodon-iodului, hipocloritului, urină alcalină cu pH > 9 sau peroxidazei bacteriene. De asemenea, mioglobina este detectată ca falsă hematurie, din cauza capacității oxidative proprii. Ca urmare, în situația în care există o reacție intens pozitivă pentru hematii la ESU, iar în schimb la examenul microscopic al sedimentului urinar nu se constată prezența unei hematurii microscopice semnificative, se suspicionează prezența hemoglobinuriei sau a mioglobinuriei. Prezența acidului ascorbic în urină dă *reacții fals negative* pentru hematurie.
- Determinarea prezenței **nitriților** în urină reprezintă un test *screening* pentru bacteriurie. Această reacție se bazează pe capacitatea bacteriilor gram-negative de a transforma nitrații urinari în nitriți, reacție ce activează un cromogen. *Reacții fals-negative* se produc în infecțiile cu enterococi și alți germeni care nu produc nitriți în prezența acidului ascorbic. De asemenea, *reacții fals-negative* se constată în situațiile în care urina nu a fost reținută în vezica urinară suficient timp (minim 4 ore) pentru a permite transformarea unei cantități suficiente de nitrați în nitriți. *Reacțiile fals-pozitive* pot apărea în cazul piuriei sterile (nefrită interstițială, tuberculoză renală și litiază renală).
- Determinarea **leucocituriei** se bazează pe capacitatea esterazelor secretate de către granulocite de a cliva pirol-aminoacid-esterii, rezultând piroli liberi, care reacționează cu un cromogen conținut în bandeleta reactivă. Testul pozitiv corespunde (funcție de sensibilitatea testului) prezenței a cel puțin 5-15 leucocite/câmp microscopic cu rezoluție înaltă. *Reacții fals-negative* se constată în prezența glicozuriei, în cazul unei densități urinare mari, excreției excesive de oxalați, precum și la pacienții în tratament cu cefalexină sau tetraciclină. *Reacții fals-pozitive* se înregistrează în cazul contaminării urinii cu secreție vaginală.
- Determinarea **glucozei** în urină se bazează pe capacitatea glucoz-oxidazei de a cataliza formarea de hidrogen peroxid, care reacționează cu peroxidaza și cu un cromogen conținut în bandeletă. Prezența glucozei în urină este detectată semicantitativ cu ajutorul bandeletei. Glucozuria poate fi determinată de incapacitatea rinichiului de a reabsorbi glucoza, situație însoțită de valori glicemice sangvine normale (glucozurie renală). Cea mai frecventă cauză este totuși hiperglicemia. Pragul sangvin de eliminare renală a glucozei în urină este

de 180 mg/dl. În absența hiperglicemiei, glucozuria este prezentă în tubulopatii și în unele afecțiuni renale cronice cu lezare tubulo-interstițială importantă. Glucozuria renală apare de obicei însoțită de manifestări de disfuncție tubulară (tub proximal), care pot să includă hipofosfatemie, hipouricemie, acidoză tubulară renală și aminoacidurie. Aceste manifestări sunt reunite în sindromul Fanconi și pot fi secundare unei multitudini de afecțiuni, cel mai întâlnit fiind mielomul multiplu.

- **Cetonuria** este prezentă în cetoacidoza diabetică și în postul extrem. *Rezultate fals-pozitive* se înregistrează la pacienții în tratament cu medicație conținând gruparea sulfhidril (captopril, mesna), precum și la subiecții în tratament cu levodopa.
- **Urobilinogenul (UBG)** reprezintă un pigment produs în intestin prin metabolizarea bilirubinei. O parte este excretat prin fecale, majoritatea UBG fiind însă absorbit și eliminat prin urină. În icterul obstructiv, bilirubina nu ajunge în intestin și cantitatea de UBG urinar este redusă; în celelalte forme de icter, dimpotrivă, UBG este prezent în cantitate mare în urină. Sulfonamidele pot determina reacții *fals-pozitive*, în timp ce degradarea UBG până la urobilină determină reacții *fals-negative*.
- Determinarea **bilirubinei** în urină se bazează pe reacția cromogenică a acesteia cu sărurile de diazoniu. În mod normal, bilirubina conjugată nu este prezentă în urină. *Reacții fals-pozitive* se observă la pacienții în tratament cu clorpromazină, în timp ce în prezența acidului ascorbic se constată reacții *fals-negative*.

3.2.2. Examenul microscopic al sedimentului urinar (EMSU)

Examenul microscopic al urinii este considerat o veritabilă "biopsie renală *in vitro*", oferind informații importante asupra eventualelor procese patologice desfășurate la nivel renal. EMSU urmărește prezența celulelor și cilindrilor în câmpul microscopic realizat cu un obiectiv cu magnificare înaltă (x 400). Se recomandă examinarea urinei să fie făcută la aproximativ 30 până la 60 de minute după recoltare. Se folosește sedimentul obținut din urina centrifugată timp de 5 minute la 3000 rotații/minut și resuspendată în câteva picături de urină. Se pot utiliza diverse colorații care accentuează detaliile microscopice. Pentru cuantificarea prezenței elementelor patologice este necesară examinarea a cel puțin 10 câmpuri de rezoluție înaltă ("high-power field" - HPF). La un pacient normal putem observa 0-4 leucocite/HPF, 0-2 hematii/HPF.

Care sunt principalele elemente descrise la examenul microscopic al sedimentului urinar?

- **Hematiile.** Sursa prezenței eritrocitelor în urină poate fi de la orice nivel al tractului urinar, începând de la nivelul glomerulului și terminând cu meatul urinar. *Prezența a >3 hematii/HPF este de regulă patologică.* Eritrocitele cu origine *non-glomerulară* își păstrează de regulă forma biconcavă, în timp ce hematiile de origine *glomerulară* (care au trecut prin filtrul glomerular) sunt dismorfe, prezentând spiculi, precipitate citoplasmatice submembranare,

vezicule, membrana celulară îndoită etc. (vezi figura 4). Examinarea formei hematiilor se realizează cu ajutorul *microscopiei în contrast de fază.*

- **Leucocitele.** Poliomorfonuclearele (PMN) se examinează cel mai bine în urina proaspătă, înainte ca nucleii şi granulele intracitoplasmatice să degenereze. Prezența PMN indică *inflamația* tractului urinar – vezi figura 4. Leucocitele (normal<5/HPF) se întâlnesc în infecțiile tractului urinar, dar şi în alte nefropatii tubulo-interstițiale şi chiar, rareori, în glomerulopatii (în aceste din urmă situații, urina este sterilă). De asemenea, leucocituria este prezentă în inflamațiile periureterale (de ex. în apendicita acută şi în boli inflamatorii ale intestinului). Eozinofiluria se constată în nefritele acute interstițiale imuno-alergice. Limfocitele urinare pot fi observate în afecțiuni asociate cu infiltrarea parenchimului renal cu limfocitele (exemplu: nefropatie cronică tubulointerstițială).

Figura 3. Hematii dismorfice.

- **Celulele epiteliale tubulare renale** sunt de 1,5-3 ori mai mari decât leucocitele, atingând până la 20 μm în diametru. Celulele epiteliului tubular proximal au formă ovalară şi sunt mai mari decât celulele tubulare epiteliale distale, de formă cuboidală. Prezența a rare celule epiteliale în urină este fiziologică. Când sunt frecvente, celulele epiteliale sugerează lezarea epiteliului tubular (necroza tubulară acută sau nefrita tubulo-interstițială).
- **Celulele grăsoase**, întâlnite în sindromul nefrotic, sunt celule epiteliale care au reabsorbit lipide. Aceste celule pot aglutina, formând **corpi grăsoşi ovalari** sau se pot fixa pe cilindrii hialini, rezultând **cilindrii grăsoşi.**
- **Alte celule** prezente în urină sunt *celulele scuamoase* (de origine cutanată, uretrală sau vaginală), de dimensiuni mari, plate, cu nucleu mic. *Celulele epiteliale tranziționale* îşi au originea în uro-epiteliu, începând de la nivelul pelvisului şi terminând cu uretra proximală.

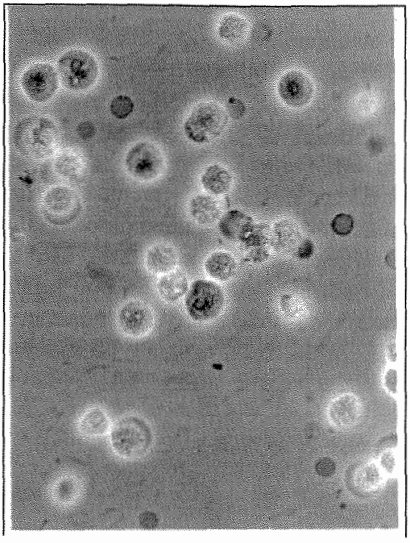


Figura 4. Leucociturie.

- **Cilindrii hematici** sunt specifici glomerulopatiilor sau vasculitelor, indicând o hematurie de origine glomerulară; sunt constituiți din numeroase eritrocite fixate pe o matrice proteică. Împreună cu hematiile dismorfe şi în prezența proteinuriei semnificative sunt întâlniți în sindromul nefritic – vezi figura 5.

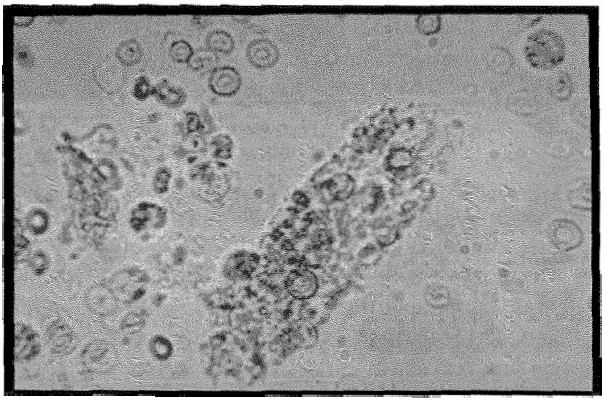


Figura 5. Cilindri hematici.

- **Cilindrii leucocitari** constau în leucocite fixate pe o matrice proteică. Sunt frecvent prezenți în nefropatiile tubulo-interstițiale sau în pielonefrita acută – figura 6.

- **Cilindrii epiteliali** constau într-un număr variabil de celule epiteliale aglutinate şi fixate pe o matrice hialină; sunt frecvent întâlniți în necroza tubulară acută şi în glomerulonefrita acută – figura 7.

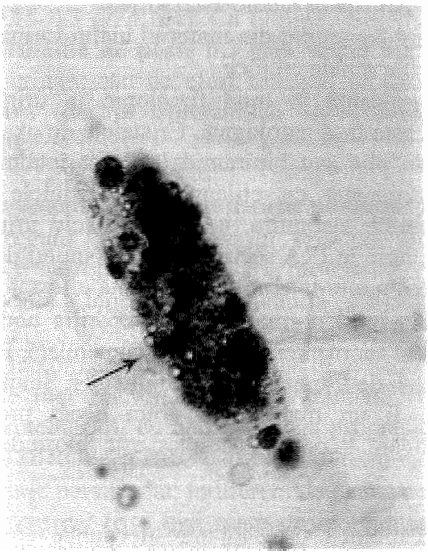


Figura 6. Cilindri leucocitari.

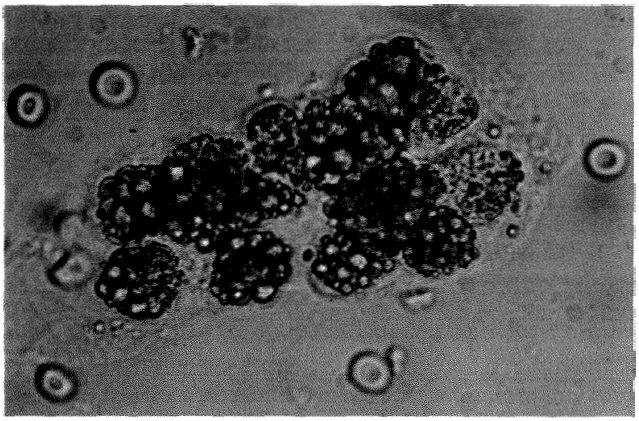


Figura 7. Cilindri epiteliali.

- **Cilindrii hialini** sunt constituiți exclusiv din proteine; sunt nespecifici, fiind prezenți atât în urina normală, cât şi în urina concentrată sau la pacienții aflați în tratament cu diuretice.

- **Cilindrii granulari** sunt constituiţi din material proteic granular, rezultat fie din agregarea proteinelor serice, fie din alterarea celulelor prezente în urină. Prezenţa cilindrilor granulari este de regulă patologică, nefiind însă specifică unei anumite boli renale. Pot fi întâlniţi atât în necroza tubulară acută, cât şi în glomerulopatii sau nefropatii tubulo-interstiţiale.
- **Cilindrii ceroşi** sunt constituiţi din material hialin format în tubii renali dilataţi sau atrofiaţi din bolile renale cronice.
- **Cristaluria** este prezentă în mod fiziologic în urină; prezenţa masivă a cristalelor în urină este însă patologică. Cristalele de oxalat de calciu prezintă o formă specifică, de plic sau bipiramidală. Sunt întâlniţi în cantităţi mari în oxalurie şi în intoxicaţia cu etilenglicol. Cristalele de cistină au formă hexagonală şi definesc cistinuria, iar cele de acid uric apar romboidale sau aciculare şi se întâlnesc în IRA secundară sindromului de liză tumorală. În fine, cristalele de fosfaţi amonio-magnezieni prezintă o formă rectangulară.
- **Podocituria** este în mod normal absentă, apariţia podocitelor în urină fiind considerată în prezent un marker de leziune glomerulară. Podocitele sunt implicate în menţinerea funcţiei de filtrare la nivel glomerular. Studiile recente sugerează că podocituria poate fi un marker mai bun decât proteinuria în evaluarea afecţiunilor glomerulare. În prezent acest test este folosit doar în studiile clinice.

Tabelul 1. Corelaţii între afecţiunile renale şi modificările caracteristice ale examenului de urină.

Modificările tipice	Afecţiunea renală
Cilindri hematici, hematurie cu hematii dismorfe, proteinurie masivă, lipidurie	Nefropatie glomerulară sau vasculite
Celule epiteliale tubulare renale, cilindri epiteliali, hialini	Înalt sugestive pentru necroză tubulară acută (NTA)
Piurie cu leucocite însoţită de cilindri granulari sau ceroşi fără sau cu proteinurie moderată	Sugestive pentru afectare tubulară sau interstiţială sau secundară litiazei renale
Piurie sau hematurie fără a fi însoţită de cilindri sau cu număr mic de cilindri(cu excepţia cilindrilor hematici)	Posibil prezentă în nefrita interstiţială, nefropatii glomerulare, vasculite, obstrucţie sau infarct renal
Doar piurie	De obicei-infecţie, dar piuria sterilă poate însemna tuberculoză renală, nefropatie lupică sau nefrită tubulointerstiţială
Sediment sărac cu puţine celule, fără proteinurie sau cu proteinurie minimă	În cazurile de IRA de etiologie prerenală, obstructivă, hipercalcemie, mielom multiplu şi anumite situaţii de NTA. În cazurile de BRC secundare nefroangiosclerozei, nefropatiei obstructive sau nefritei tubulointerstitiale cronice

3.3. DETERMINAREA ŞI EVALUAREA PROTEINURIEI

În mod normal, în urină se excretă o cantitate minimă de proteine (în medie 80 mg/zi, 15% fiind reprezentate de albumină), sub posibilitățile de detectare cu mijloacele uzuale (< 0,15-0,3 g/24 ore). Ca urmare, proteinuria se **definește ca o excreție urinară de proteine de peste 0,3 g în urina din 24 de ore**. În caz de boală febrilă, infecție urinară sau de efort excesiv, proteinuria poate să devină, tranzitoriu, semnificativă (dar în general sub 1g/24 ore), fără o semnificație deosebită pe termen lung.

I. Proteinuria (PU) persistentă are o **semnificație patologică** deosebită:

- *semnalizează de regulă o boală renală cronică*; în nefropatiile tubulo-interstițiale cronice şi nefropatiile vasculare, proteinuria este de obicei modestă (< 1 g/24 ore). În bolile glomerulare, proteinuria este moderată (1-3 g/24 ore) sau, frecvent, severă (> 3 g/24 ore – de rang nefrotic);
- proteinuria este un factor *de prognostic major al evoluției afecțiunii renale*; cu cât proteinuria este mai mare la debut (şi rămâne considerabilă în ciuda tratamentului antiproteinuric), cu atât riscul de progresie al bolii renale către boală renală cronică (BRC) şi a BRC către stadiul terminal este mai mare;
- pacienții cu proteinurie persistentă, indiferent de cauza acesteia, prezintă un *risc cardiovascular crescut* (risc mai mare de morbiditate cardiovasculară sau deces prin boli cardiovasculare);
- proteinuria moderată poate fi singurul semn, subclinic, al unei nefropatii cu evoluție torpidă, dar cu potențial de evoluție spre insuficiență renală cronică.

II. Proteinele prezente în urina normală şi în cea patologică provin din **3 surse majore**:

- proteine plasmatice filtrate în mod fiziologic sau patologic de către capilarele glomerulare şi care scapă reabsorbției sau degradării la nivelul tubilor renali proximali;
- proteine secretate în mod fiziologic de către celulele tubulare (de ex. proteina Tamm-Horsfall) sau pierdute în lumenul tubular din cauza lezării tubulare;
- proteine secretate de către celule sau glande de la nivelul tractului urinar inferior sau proteine rezultate din inflamația tractului urinar

III. În funcție de **mecanismul** care a determinat pierderile urinare de proteine, se disting **5 tipuri de PU**:

- **PU "fiziologică": de efort** sau **ortostatică**; apare tranzitoriu la anumiți indivizi predispuşi; este de regulă uşoară şi nu are semnificație patologică deosebită. De asemenea, o proteinurie uşoară poate să apară în *stările febrile*, în insuficiența cardiacă decompensată, precum şi la pacienții la care s-au administrat agenți presori de tipul noradrenalinei;
- **PU glomerulară** este rezultatul afectării permeabilității selective la nivelul peretelui capilarelor glomerulare, rezultând filtrarea proteinelor în urina primară în

cantităţi anormale. Aceste cantităţi depăşesc capacitatea de reabsorbţie tubulară, astfel că se va constata excreţia urinară crescută de proteine în urină. *Permeabilitatea selectivă* a barierei glomerulare poate fi afectată în special în *componenta* sa *electrică* (pierderea sarcinilor electrice negative, care resping moleculele de albumină din sânge, de asemenea încărcate negativ), cum se constată în nefropatia cu leziuni minime. Dacă există o afectare *structurală* importantă a barierei glomerulare, atunci aceasta îşi pierde *selectivitatea de mărime*, explicând astfel prezenţa în urină a proteinelor cu greutate moleculară mare, rezultând o PU neselectivă, întâlnită în majoritatea glomerulopatiilor cronice;

- **PU tubulară** rezultă din resorbţia inadecvată la nivel tubular a proteinelor excretate în mod fiziologic în urina primară (α- şi β-globuline, cantităţi mici de albumină). PU tubulară izolată este consecinţa unor defecte tubulare proximale ereditare (de ex. în sindromul Fanconi) sau câştigate. Detectarea proteinelor tubulare necesită, pe lângă electroforeza urinară, şi alte tehnici – imunofixarea, imunelectroforeza;
- **PU de supraîncărcare** ("prin prea-plin", "overflow") se datorează filtrării unor proteine cu GM mică într-un pat glomerular iniţial normal, asociat cu o reabsorbţie şi degradare tubulară incomplete. Această filtrare anormală se constată ca urmare a prezenţei în sânge a unor cantităţi mari de proteine anormale, ale căror dimensiuni, formă şi sarcină electrică permit trecerea barierei glomerulare. Din această categorie fac parte imunoglobulinele monoclonale (lanţurile uşoare), mioglobina şi hemoglobina liberă. Cantitatea de proteine de supraîncărcare variază de la urme până la proteinurie de rang nefrotic;
- **PU "tisulară"** rezultă din procese inflamatorii sau neoplazice la nivelul tractului urinar. Acest tip de proteinurie rareori determină excreţii urinare de peste 0,5 g/24h.

IV. Proteinuria se determină *semicantitativ* cu mare uşurinţă, ieftin şi rapid, *în cadrul examenului sumar de urină (prin metoda bandeletei reactive – "dipstick")*. Pot fi decelate astfel "urme", +, ++, +++, ++++ (vezi şi subcapitolul "*Examenul de urină*"). Estimarea prin metoda bandeletei reactive este grosieră, necesitând confirmarea prin determinarea proteinuriei *cantitative* (vezi mai jos).

Examenul sumar de urină, având în vedere importanţa diagnostică şi prognostică a proteinuriei şi a hematuriei (vezi capitolul respectiv) reprezintă o ***investigaţie obligatorie*** la toţi pacienţii spitalizaţi, indiferent de diagnostic şi de secţia în care au fost internaţi. Mai mult, examenul sumar de urină ar trebui să reprezinte o investigaţie obligatorie în cadrul bilanţului anual al stării de sănătate la toţi indivizii, chiar în plină sănătate aparentă. Aproape jumătate dintre pacienţii nou incluşi în program de dializă, având boală renală cronică *terminală*, sunt pacienţi care s-au prezentat direct cu sindrom uremic, evoluţia bolii renale care a determinat BCR fiind subclinică sau cu elemente clinice discrete! Depistarea precoce a bolii renale, prin simpla determinare a sumarului de urină la aceşti pacienţi ar fi dus la diagnosticarea lor din timp, cu vindecarea printr-un tratament specific sau cel puţin cu întârzierea evoluţiei bolii renale cronice!

Determinarea ***cantitativă*** a proteinuriei (PU) prin metode chimice sau imunochimice necesită de regulă colectarea urinii/24 de ore. Aceasta se poate realiza în spital, însă cu verificarea strictă a surselor de eroare (colectare incompletă, colectarea pe un timp mai scurt decât 24 de ore etc.), iar la pacienții cu complianță bună, în condiții de ambulator. Excreția urinară de proteine <0,15-0,30 g/24 h nu este detectabilă cu mijloace uzuale şi nu are semnificație patologică (cu excepția microalbuminuriei, care necesită însă o metodologie specială de determinare). În funcție de cantitatea de proteine prezentă în urina/24 de ore, PU se clasifică în:

- **proteinurie uşoară** (0,3-1g/24h), întâlnită de regulă în nefropatiile tubulo-interstițiale (inclusiv pielonefrita acută), dar şi în IRA intrinsecă sau în faza de remisiune a glomerulopatiilor;
- **proteinurie moderată**, de rang subnefrotic (1-3 g/24h), se întâlneşte în nefropatii tubulo-interstițiale (depăşind însă rareori 2 g/24h), dar mai ales în glomerulopatii neînsoțite de sindrom nefrotic; proteinuria moderată defineşte de asemenea remisiunea parțială a sindromului nefrotic;
- **proteinuria severă** (>3 g/24h) este însoțită de regulă de celelalte elemente ale sindromului nefrotic, fiind cel mai des întâlnită în glomerulopatii, dar şi în afecțiuni sistemice de tipul amilodozei sau diabetului zaharat cu nefropatie diabetică.

Proteinuria cantitativă se poate exprima şi ca **raport proteinurie/creatininurie** (fără unitate de măsură), caz în care nu este necesară colectarea urinii/24h, această determinare realizându-se din urina emisă spontan. Determinarea acestui raport are multiple avantaje: elimină eroarea determinată de colectarea inadecvată a urinii şi poate fi aplicată la pacienții incompliant sau cu dizabilități. Mai mult, la pacienții cu insuficiență renală exprimă mai adecvat excreția urinară de proteine decât proteinuria de 24 de ore. Raportul proteinurie/creatininurie se corelează bine cu excreția urinară de proteine/24 de ore. Ca urmare, acest raport are, în termeni cantitativi, aceeaşi semnificație ca proteinuria/24 de ore (raport <1 – PU uşoară, raport =1-3 – PU moderată, raport >3 – PU severă). Determinarea cantitativă a proteinuriei este esențială pentru diagnosticul adecvat al bolilor renale, dar şi pentru urmărirea eficienței diverselor terapii în glomerulopatiile cronice, respectiv formularea unui prognostic renal (vezi capitolul "*Nefropatii glomerulare*").

Determinarea *calitativă* a PU se realizează cu ajutorul *electroforezei proteinelor urinare*. Această investigație permite decelarea tipului de proteinurie: *glomerulară* (conținând predominant albumină), *tubulară*, *mixtă* (glomerulară şi tubulară) şi *monoclonală* (prezența unor proteine anormale structural). PU "pur" glomerulară este prezentă în glomerulonefrite (mai ales în stadiile incipiente), cea mixtă în glomerulopatiile avansate (când există o importantă afectare tubulo-interstițială avansată), în timp ce PU tubulară se constată în afecțiunile tubulo-interstițiale acute şi cronice. Prezența unui "peak" monoclonal la electroforeza proteinelor urinare semnifică excreția unor proteine anormale, sugerând diagnosticul de gamapatie monoclonală (mielom multiplu, macroglobulinemie Waldenström, boala lanțurilor uşoare).

Electroforeza proteinelor urinare distinge şi între PU glomerulară *selectivă* (conţinând aproape în exclusivitate albumină, pe lângă alte câteva proteine cu greutate moleculară mică în cantităţi reduse, ca în cazul nefropatiei cu leziuni minime) şi PU glomerulară *neselectivă* (în care, pe lângă albumină, se găsesc cantităţi importante de globuline şi alte proteine cu greutate moleculară mare (majoritatea glomerulopatiilor cronice).

Microalbuminuria (MA) reprezintă un caz special de excreţie anormală de proteine în urină. MA semnalizează prezenţa unei disfuncţii endoteliale semnificative la indivizi de mare risc cardiovascular (diabetici, hipertensivi), ca urmare indicând lezarea relativ incipientă a organului-ţintă rinichiul. În mod normal, *cantităţile de albumină **definitorii** pentru microalbuminurie (30-300 mg/24 ore)* nu pot fi constatate cu tehnicile semicantitative de determinare uzuale ale proteinuriei (în speţă, metoda bandeletei reactive). MA se determină cel mai fidel cu metode imunochimice foarte sensibile.

Indivizii cu microalbuminurie prezintă un risc cardiovascular şi renal crescut în comparaţie cu subiecţii cu excreţie urinară de albumină (EUA) "normală" (<30 mg/ 24 ore). Date rezultate din studii recente sugerează că definiţia actuală a microalbuminuriei ar trebui revizuită; aceasta ca urmare a faptului că s-a constatat că subiecţii cu EUA spre limita superioară a "normalului" (de ex. 20-30 mg/24h) prezintă un risc cardiovascular crescut în comparaţie cu subiecţii cu EUA mai redusă (de ex. < 20 mg/24 ore).

Detectarea proteinuriei în sedimentul urinar necesită aplicarea unui **algoritm de diagnostic** (vezi figura 8). La elucidarea adecvată a semnificaţiei proteinuriei trebuie să conlucreze medicul de familie, medicul internist şi nefrologul, acesta din urmă având rol de integrare a datelor clinice şi paraclinice. Diagnosticarea adecvată şi precoce a proteinuriei poate schimba radical prognosticul pe termen lung, atât renal, cât şi vital.

3.4. DIAGNOSTICUL ŞI EVALUAREA HEMATURIEI

3.4.1. Definiţie

Hematuria microscopică (Hm) se defineşte ca prezenţa a >10 hematii/HPF (câmp microscopic cu rezoluţie înaltă – „high power field"), dar fără a determina modificări ale culorii urinii sesizabile cu ochiul liber. La proba Addis, Hm corespunde la >10.000 hematii/min (normal <5000/min),

Hematuria macroscopică (HM) este sugerată de modificarea culorii urinii în roşu sau brun. Deoarece şi alte substanţe pot determina colorarea urinii în roşu-brun (hemoglobina, mioglobina, anumite medicamente), HM trebuie confirmată prin examenul sedimentului urinar. În general, HM apare când sunt prezente >100 hematii/HPF (corespunzând unui debit >300.000 hematii/min la proba Addis).

Un ml de sânge la un litru de urină este suficient pentru a determina modificarea de culoare a urinii. Intensitatea culorii sau nuanța urinii nu sunt în general proporționale cu importanța și gravitatea hematuriei.

3.4.2. Metodele de evaluare a hematuriei

Metodele de evaluare a hematuriei se referă la *obiectivarea hematuriei* și la *investigarea etiologiei* acesteia. În ordinea abordării lor, metodele **obligatorii** de evaluare a prezenței și cauzei hematuriei sunt: anamneza, examinarea macroscopică a urinii, sumarul de urină prin metoda bandeletei reactive, examinarea microscopică a sedimentului urinar, determinarea cantitativă a proteinuriei. Metodele de evaluare **electivă** se utilizează în funcție de rezultatele furnizate de investigații; metodele elective cuprind: ecografia renală și vezico-prostatică, cistoscopia, urografia intravenoasă, RMN, tomografia computerizată, puncția biopsie renală, citologia urinară, investigații imunologice.

3.4.3. O evaluare corectă a prezenței hematuriei implică în primul rând o **recoltare corectă** a urinii în ceea ce privește:

- **momentul recoltării** - prima urină de dimineață pentru sumarul de urină (concentrație maximă a urinii), a doua urină de dimineață pentru examinarea microscopică (în urina de peste noapte elementele figurate pot fi fragmentate);
- **factori care țin de pacient**: anterior recoltării probei se evită efortul fizic, posibil generator de hematurie tranzitorie de efort; mesele copioase pot modifica aspectul urinii prin alcalinizare și precipitarea fosfaților; rezultate fals pozitive pot surveni în timpul fluxului menstrual (sângele de origine vaginală contaminează urina). La purtătorii de sondă uretrovezicală, hematuria poate fi consecința sondajului *per se*; când există dificultăți de recoltare, se preferă puncția suprapubiană;
- **tehnica de recoltare** se referă la igienizarea mâinilor și a organelor genitale externe (cu apă caldă, fără dezinfectante ale meatului uretral – la femeie după îndepărtarea labiilor, la bărbat după decalotare) și la prelevarea urinii de preferat din jetul mijlociu;
- **păstrarea probei** se realizează într-un recipient curat; se evită dezinfectantele cu săruri cuaternare de amoniu, care dau rezultate fals pozitive pentru proteinurie pe bandeleta reactivă; examinarea se realizează în prima oră după recoltare.
- **tehnica prelucrării probelor**: urina se lucrează imediat (odată cu trecerea timpului survine liză celulară); volumul de urină folosit trebuie să fie standard; centrifugarea trebuie să fie blândă pentru a evita liza celulară și dezagregarea cilindrilor hematici; supernatantul se înlătură cu blândețe.

3.4.4. Examinarea macroscopică a urinii este utilă în primul rând pentru aprecierea culorii. Pentru acuratețe trebuie respectate condiții optime de examinare – luminozitate, recipient transparent, fond de examinare alb.

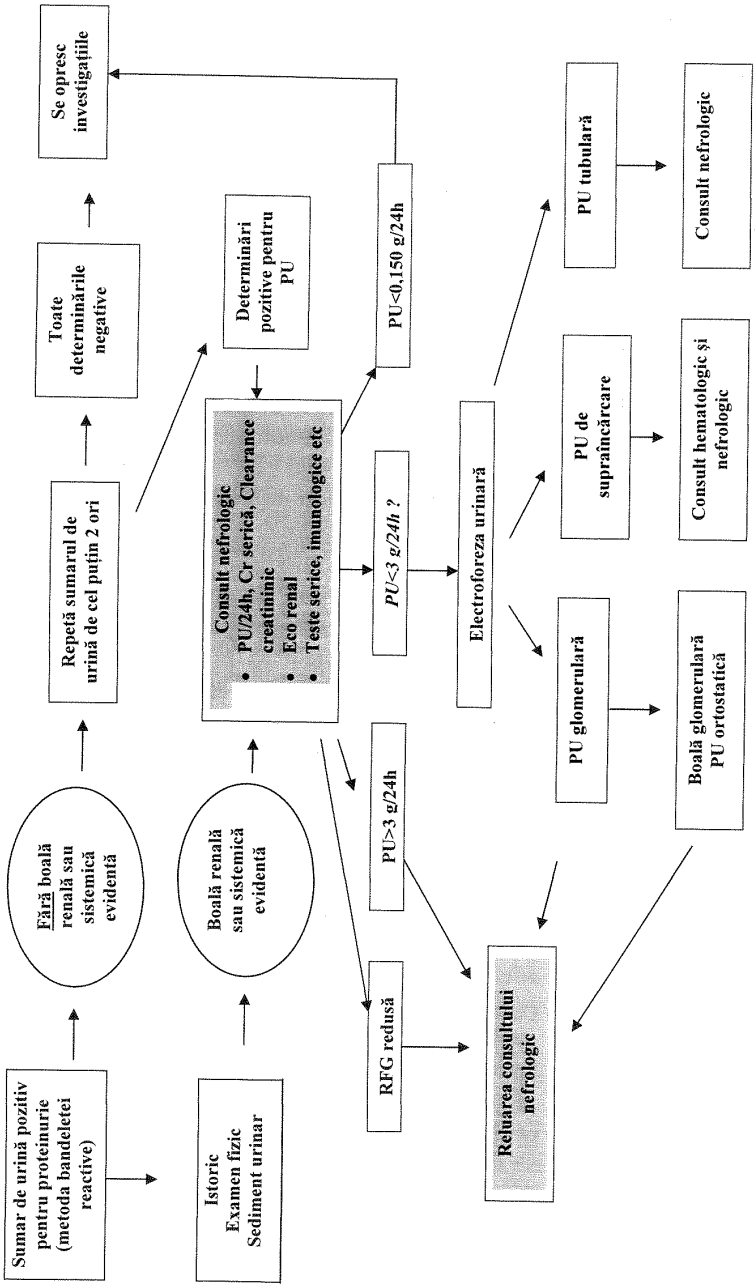


Figura 8. Algoritm de diagnostic al pacientului cu proteinurie.

Culoarea normală variază de la galben-pal la galben-închis. Hematuria macroscopică determină modificarea culorii urinii de la roz-pal la brun, în funcție de numărul de hematii, pH (pH-ul acid determină o culoare mai închisă), durata contactului sângelui cu urina (contactul prelungit determină o culoare mai închisă). Există și alte cauze decât HM de modificare în roșu/brun a culorii urinii care pot induce în eroare la examinarea cu ochiul liber: hemoglobinuria, mioglobinuria, consumul de medicamente (rifampicina, imipenem–cilastatin), prezența bilirubinei conjugate, porfiria, alkaptonuria (culoarea normală la emisie, în acest ultim caz, se modifică în brun în timp, după expunerea la lumină).

Aspectul urinii intr-o hematurie macroscopică poate da informații despre **sediul sângerării**: culoarea roșie apare de obicei în sângerarea extraglomerulară, colorația brună (asemănătoare bulionului) este mai frecventă în glomerulopatii (se formează methemoglobină ca urmare a expunerii la un pH acid, consecință a trecerii sângelui prin tubii renali).

Examinarea cu bandeleta reactivă („dipstick") a urinii furnizează informații semicantitative asupra hematuriei (+ până la ++++), avantaje importante fiind durata scurtă de examinare, costul redus și obținerea de informații simultane (asocierea hematuriei cu proteinuria, cu leucocituria etc.). **Examinarea cu bandeleta reactivă** furnizează de regulă rezultate fidele. Rezultate *fals negative* pentru hematurie se înregistrează în cazul prezenței unei cantități mari de acid ascorbic în urină. *Rezultatele fals pozitive* (datorate de regulă hemoglobinuriei, mioglobinuriei sau contaminării urinii cu sânge vaginal) pot fi identificate relativ facil prin examinarea microscopică a sedimentului urinar (vezi mai jos).

Dată fiind frecvența relativ ridicată a rezultatelor fals pozitive la examinarea macroscopică, dar și în cazul examenului sumar de urină cu bandeleta reactivă, se impun examinări suplimentare ale urinii:

- **centrifugarea urinii** pentru a verifica dacă colorația roșie ține de supernatant sau de sediment. Hematuria este confirmată când culoarea roșie apare exclusiv la nivelul sedimentului. Dacă supernatantul este colorat în roșu-brun sau orange trebuie examinat cu bandeleta urinară; dacă aceasta relevă prezența hemului, semnifică prezența hemoglobinuriei sau a mioglobinuriei. Supernatantul negativ pentru prezența hemului sugerează diagnosticul de porfirie (situație rară);
- **examinarea microscopică** a sedimentului urinar furnizează informații:
  - *calitative* – confirmă prezența hematiilor
  - *cantitative* (normal sunt prezente 1-2 hematii/HPF)
  - *de detaliu* - dismorfismul hematiilor, prezența cilindrilor hematici; evaluarea corectă a morfologiei hematiilor se realizează folosind *microscopia cu contrast de fază*. Dismorfismul hematiilor din hematuriile glomerulare se datorează expunerii eritrocitelor la modificări de osmolalitate și pH la trecerea prin segmentele tubului nefronului.

Determinarea cantitativă a proteinuriei în urina hematurică este foarte utilă, magnitudinea proteinuriei sugerând sediul hematuriei (o proteinurie >2 g/24 ore este foarte probabil de origine glomerulară).

3.4.5. Clasificarea hematuriilor

O clasificare simplă distinge între hematuriile de origine glomerulară, de origine extraglomerulară (de cauză nefrologică sau urologică) şi hematuriile determinate de tulburări de hemostază.

- Hematuriile **glomerulare** sunt prezente în cvasi-totalitatea glomerulopatiilor (cu excepţia nefropatiei cu leziuni minime), precum şi în sindromul Alport;
- Hematuria **extraglomerulară de cauză nefrologică** poate fi cauzată de cistita infecţioasă, boala polichistică renală, nefritele interstiţiale acute, necroza papilară, boli vasculare (tromboembolismul arterei renale, tromboza venei renale, infarctul renal);
- Hematuria **extraglomerulară de cauză urologică** poate fi determinată de tumori uroteliale, litiaza urinară, cancerul renal, angiomiolipomul renal, afecţiunile prostatei, tuberculoza urinară, traumatisme renale, malformaţii vasculare renale etc.;
- Hematuria **din cadrul tulburărilor de hemostază** se poate datora diatezelor hemoragice (trombocitopenii, hemofilie etc.), tulburărilor de hemostază din coagularea intravasculară diseminată, consumului de medicamente (AINS, anticoagulante). Terapia anticoagulantă nu trebuie considerată cauză, ci doar factor favorizant pentru o sângerare la un nivel la care se afla o leziune preexistentă.

Cele mai frecvente cauze de hematurie sunt inflamaţia/infecţia vezicii urinare şi ale prostatei; cauze relativ frecvente de hematurie sunt reprezentate de nefropatiile glomerulare, litiaza renală şi cancerul urotelial.

Pentru a direcţiona eficient evaluarea diagnostică a hematuriei trebuie precizate:

- **tipul hematuriei** (macro- sau microscopică); nu există însă o relaţie proporţională între gradul hemoragiei şi severitatea afecţiunii cauzale. Hematuriile de origine glomerulară sunt de regulă microscopice (cu excepţia nefropatiei cu IgA, în care sunt posibile episoade de HM);
- **asocierea simptomatologiei algice**; hematuria nu este de obicei dureroasă, cu excepţia cazurilor în care este asociată cu *inflamaţie* (infecţie urinară joasă sau înaltă) sau *obstrucţie* (cistită hemoragică, obstrucţia ureterală cu cheaguri). Un caz particular îl constituie nefropatia cu IgA, în care episoadele de hematurie macroscopică sunt însoţite de dureri lombare necolicative;
- **momentul micţional** în care apare hematuria; hematuria *iniţială* (rară) are originea la nivelul uretrei sau prostatei, de obicei secundară leziunilor inflamatorii. Hematuria *totală* este cea mai frecventă, sângerarea având originea în parenchimul renal sau la nivelul tractului urinar superior. Hematuria *terminală* are de obicei sursa la nivelul vezicii urinare;
- prezenţa sau absenţa **cheagurilor;** prezenţa cheagurilor semnifică o amploare mai mare a sângerării, sugerând o afecţiune urologică majoră (frecvent tumorală);
- **contextul** anamnestic şi clinic (vezi şi capitolul „*Abordarea clinică a pacientului cu boală renală*"). Asocierea hematuriei cu piurie şi/sau disurie este sugestivă pentru infecţia de căi urinare; infecţia recentă a tractului respirator sugerează

glomerulonefrita postinfecțioasă sau nefropatia cu IgA; antecedentele familiale de afectare renală pot fi întâlnite în sindromul Alport, boala polichistică renală; durerea lombară unilaterală orientează către obstrucție ureterală prin calcul sau cheag; disuria sau alte anomalii ale micțiunii la un bărbat vârstnic sugerează suferință prostatică; relatarea unui exercițiu fizic intens sau a unui traumatism pot fi de asemenea în relație de cauzalitate cu hematuria. Anamneza oferă informații privind consumul de medicamente, potențial cauzatoare de nefrită interstițială acută sau cronică. Sunt utile de asemenea informații anamnestice privind factorii de risc pentru cancerul de uroteliu (coloranți, cauciuc, fumatul, fenacetina, ierburile chinezești, ciclofosfamida);

- **caracterul persistent** sau **tranzitoriu** al hematuriei macroscopice; sângerarea recurentă ciclică în relație cu sângerarea menstruală la femeie sugerează endometrioza de căi urinare; hematuria tranzitorie după solicitarea fizică excesivă indică hematuria de efort. HM recurentă se întâlnește în nefropatia cu IgA (hematurie recurentă, dar fără istoric familial), sindromul Alport (hematurie recurentă, dar cu istoric familial de insuficiență renală cronică), hematuria familială benignă (hematurie macroscopică cu caracter familial, dar fără antecedente familiale de insuficiență renală). Hematuria microscopică tranzitorie este frecvent întâlnită la adult (40% dintre bărbații tineri prezintă cel puțin un episod, iar 13% dintre femeile la menopauză prezintă Hm tranzitorie în absența unei cauze decelabile);
- **tipul glomerular** sau **extraglomerular** al hematuriei (vezi mai jos).

Diagnosticul diferențial dintre hematuria **glomerulară** și hematuria **extraglomerulară** este esențial în cadrul algoritmului de diagnostic. Elemente *foarte sugestive* pentru hematuria glomerulară sunt:

- absența simptomatologiei algice;
- absența cheagurilor și a hematuriei macroscopice;
- prezența a >30% *hematii dismorfe* (eritrocite inegale, cu contur modificat, protruzii veziculare și pierderi segmentare de membrană) și a *cilindrilor hematici*; modificările morfologice ale hematiei survin în urma traumatismului mecanic și osmotic din capilarele glomerulare și din diferitele segmente ale nefronului. Evaluarea corectă a morfologiei globulelor roșii se realizează în microscopia cu contrast de fază. Aprecierea morfologiei eritrocitelor din urină este extrem de dependentă însă de experiența operatorului;
- *proteinurie* >*1g*/24h, dar mai ales >2g/24h.

Pacientul la care există argumente pentru originea glomerulară a hematuriei trebuie adresat nefrologului pentru puncție-biopsie renală și alte investigații complexe, în special imunologice (vezi tabelul 2). Dacă este exclusă cauza glomerulară a hematuriei și nu sunt elemente clinice și paraclinice pentru o cauză urologică, nefrologul investighează o cauză parenchimatoasă non-glomerulară pentru pierderile urinare de sânge.

În funcție de datele clinice și paraclinice existente la un moment dat, explorarea imagistică a pacientului cu hematurie se face diferențiat (vezi și subcapitolul

„Explorări imagistice în nefrologie"). **Examenul ecografic** este util în special pentru diagnosticul bolii polichistice renale, litiazei renale şi vezicale, neoplasmului renal. **Urografia intravenoasă** este indicată pentru diagnosticul tumorilor de uroteliu, al anomaliilor congenitale şi dobândite ale tractului urinar. **Tomografia computerizată** este deosebit de utilă în diagnosticul extensiei tumorilor renale, dar şi al altor formaţiuni înlocuitoare de spaţiu la nivel renal. **Examenul prin RMN** este indicat în special în cazul evaluării patologiei vasculare a rinichilor. **Cistoscopia** este necesară pentru evaluarea oricărei hematurii macroscopice (dacă nu există infecţie vezicală) şi a oricărei hematurii microscopice persistente (în absenţa cauzelor evidente de hematurie cu origine glomerulară sau în tractul urinar superior). Cistoscopia poate stabili eventualul caracter unilateral al sângerării (cu origine în ureterul sting sau drept). Sursa unilaterală a sângerării sugerează existenţa unei tumori uroteliale, cancerului renal, malformaţiilor arteriovenoase, unei fistule arteriovenoase sau a varicelor venoase. **Citologia urinară** este utilă în special pentru urmărirea pacienţilor cu risc de tumori uroteliale.

Tabelul 2. Investigaţii necesare la pacientul cu hematurie de origine glomerulară.

Cauza suspectată	Investigaţii utile
Vasculita sistemică	ANCA, crioglobuline, proteina C reactivă, anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (anti-MBG), hemoculturi
Lupus eritematos sistemic	Anticorpi anti-ADN dublu catenar, anticorpi antinucleari totali, C3, C4
Boala Goodpasture	Anti-MBG, ANCA, crioglobuline
Glomerulonefrita rapid progresiva („crescentică")	ANCA, anti-MBG, C3, C4, crioglobuline
Glomerulonefrita acută post-streptococică	ASLO, anticorpi anti-ADNaza B, C3, C4
Purpura Henoch-Schönlein	IgA seric, IgA-fibronectină
Endocardita infecţioasă	C3, C4, factor reumatoid, hemoculturi
Glomerulonefrita membranoproliferativă	C3, C4, crioglobuline, anticorpi anti-HCV, AgHBs, factorul C3 nefritigen
Sindromul Alport	Audiograma, examen oftalmologic
Glomerulopatie fibrilară	Electroforeza serică şi urinară, C3, C4
Nefrita interstiţială acută	Colorație Hansel pentru evidenţierea eozinofilelor, proteina C reactivă

ANCA – anticorpi anti-citoplasma netrofilelor; MBG – membrana bazală glomerulară

3.5. INVESTIGAŢII BIOCHIMICE LA PACIENTUL RENAL

Ionograma serică este esenţială în cadrul evaluării majorităţii pacienţilor cu boli renale, în special la subiecţii cu disfuncţie renală (acută sau cronică), dar şi la cei la care se suspicionează HTA secundară. Mai mult, sunt frecvente cazurile când ionograma serică reprezintă o investigaţie ***de urgenţă***, tulburările ionice având

implicații vitale. Valorile normale pentru principalii ioni serici cu semnificație pentru cazurile nefrologice sunt redate în tabelul 3.

Tabelul 3. Valorile normale pentru principalii ioni serici cu semnificație în nefrologie.

Na	**135-145 mmol/l (= mEq/l)**
K	**3,5-5 mmol/l (= mEq/l)**
Ca	**9-10 mg/dl (= 4,5-5 mEq/l, = 2,25-2,5 mmol/l** pentru **calciu total;** pentru a obține valorile normale pentru **calciu ionic**, fiecare dintre aceste valori trebuie divizată prin 2)
P	**0,84-1,45 mmol/l (2,6-4,5 mg/dl)**
Cl	**97-103 mmol/l (= mEq/l)**
RA	**24-27 mmol/l (= mEq/l)**

3.5.1. Modificările potasiului seric (vezi și capitolul "*Tulburările hidro-electrolitice*")

3.5.1.1. Hiperkalemia prezintă un important risc aritmogen la pacienții cu afecțiune cardiovasculară preexistentă. Valori *fals ridicate* ale potasiului seric se înregistrează în cazul stazei prelungite (utilizarea unui garou la recoltarea sângelui, scuturarea recipientului, stocarea prelungită a sângelui recoltat – ca urmare a hemolizei).

Hiperkalemia (K >5 mmol/l) se întâlnește în:

- insuficiența renală acută și cronică;
- tratament cu IECA, sartani, spironolactonă, AINS etc.;
- hipoaldosteronism;
- insuficiența cortico-suprarenaliană;
- acidoza metabolică severă (acidoza "extrage" potasiul din celule);
- sindromul de liză tumorală (potasiul este un ion predominant intracelular).

3.5.2.2. Hipokalemia (K <3,5 mmol/l) se poate constata în următoarele situații:

- pierderi renale (diuretice tiazidice și furosemid, corticosteroizi, hiperaldosteronism și boala Cushing);
- pierderi intestinale (diaree, vărsături, fistule digestive, laxative etc.);
- tulburări de distribuție (alcaloză metabolică, anemie pernicioasă, tratamentul cetoacidozei diabetice).

3.5.2. Modificările sodiului seric (vezi și capitolul "*Tulburările hidro-electrolitice*")

Atât reducerea, cât și creșterea severă a sodiului seric pot determina manifestări clinice importante, în special în sfera neurologică.

3.5.1.1. Hipernatremia (Na >145 mmol/l) se întâlnește în caz de:

- diaree, febră, transpirații importante, poliurie (prin pierderi de apă relativ mai mari decât cele de sodiu);
- aport hidric insuficient;

- tratament cu diuretice (în special furosemid, în anumite cazuri);
- tulburări hormonale (diabet insipid, hiperaldosteronism, tratament cu corticosteroizi).

3.5.2.2. Hiponatremia (Na <135 mmol/l) se întâlneşte în următoarele situaţii:
- vărsături, diaree, arsuri, traumatisme;
- pierderi renale (nefropatii tubulo-interstiţiale, faza poliurică a IRA, tratament cu diuretice – în special tiazidice);
- hipoaldosteronism şi sindromul secreţiei inadecvate de ADH;
- medicaţie: unele antidepresive, antidiabetice şi citostatice.

3.5.3. Modificările calciului seric (vezi şi capitolul *„Tulburările hidro-electrolitice"*)

3.5.3.1. Hipercalcemia (valori ale calciului total >2,65 mmol/l sau >10,6 mg/dl) se întâlneşte în următoarele situaţii:
- sindrom paraneoplazic;
- hiperparatiroidism primar şi terţiar;
- imobilizare prelungită;
- sarcoidoză, boala Paget;
- tratament cu tiazidice, vitamina D, săruri de litiu, răşini schimbătoare de ioni (în general, doar la doze mari).

În caz de stază (utilizarea garoului) sau depozitare prelungită a probei sangvine, frecvent se constată o ***falsă creştere*** a nivelurilor serice ale calciului.

3.5.3.2. Hipocalcemia (calciu total <2,2 mmol/l sau <8,8 mg/dl) se constată atunci când este prezentă:
- hipovitaminoza D, hipoparatiroidism, hiperfosfatemie;
- hipoproteinemie (sindrom nefrotic, ciroza hepatică);
- pancreatita acută ulcero-necrotică.

3.5.4. Fosfaţii (vezi şi capitolul *„Tulburările hidro-electrolitice"*)

Fosfaţii anorganici serici prezintă interes în special la subiecţii cu boală renală cronică, în particular la cei cu uremie cronică, în cadrul evaluării anomaliilor metabolismului fosfo-calcic, responsabile de osteodistrofia renală. Retenţia fosfaţilor devine semnificativă la un clearance creatininic de <25 ml/min. Valorile normale sunt de 0,84-1,45 mmol/l (2,6-4,5 mg/dl); la pacientul uremic este acceptată o limită superioară a normalului uşor mai ridicată.

3.5.4.1. Hiperfosfatemia se întâlneşte în:
- BCR avansată;
- stările catabolice;

- tratamentul excesiv cu vitamina D;
- sindromul de liză tumorală;
- administrarea de laxative cu conținut mare de fosfați.

3.5.4.2. Hipofosfatemia se constată în cazul:
- deficitului de vitamina D;
- malnutriției;
- vărsăturilor și diareei;
- defectelor renale tubulare;
- administrării excesive de diuretice.

3.5.5. Ionograma urinară

3.5.5.1. Determinarea ***sodiului urinar*** (N=50-220 mmol/24h) este utilă în special pentru calcularea unor ***indici urinari*** (diagnosticul diferențial între IRA funcțională și cea intrinsecă), precum și pentru ***evaluarea complianței la restricția sodată.***

- ***Natriuria redusă*** se constată în caz de:
  - restricție alimentară severă, vărsături, diaree;
  - IRA funcțională, sindrom nefrotic, sindrom hepato-renal, insuficiență cardiacă congestivă;
  - insuficiență renală cronică moderată/severă (majoritatea cazurilor);
  - stress post-operator, sindrom Cushing.

- ***Natriuria crescută*** se întâlnește în următoarele situații:
  - aport alimentar crescut;
  - IRA (în faza poliurică);
  - nefropatii tubulo-interstițiale cu pierdere de sare;
  - sindrom Schwartz-Bartter, sindrom Fanconi;
  - hipoaldosteronism, sindromul secreției inadecvate de ADH (SIADH);
  - alcaloză metabolică, cetoacidoză, intoxicație cu apă.

3.5.5.2. Determinarea ***potasiului urinar*** (valori normale 30-100 mmol/24h) este utilă în evaluarea pacienților cu anumite afecțiuni renale, precum și la subiecții cu tulburări serice ale potasiului.

- ***Kaliuria redusă*** este un element întâlnit în caz de:
  - vărsături, diaree, drenaje gastro-intestinale, sondaj, fistule;
  - nefropatii cu oligurie;
  - boala Addison, abuz de laxative.
- ***Kaliuria crescută*** se constată în:
  - faza poliurică a IRA, nefropatii tubulo-interstițiale, acidoză tubulară;
  - sindrom Fanconi, sindrom Bartter;
  - hiperaldosteronism, sindrom Cushing, diabet zaharat, acidoza și alcaloza metabolică;
  - tratament cu diuretice, glucocorticoizi, ACTH, aminoglicozide.

3.5.5.3. Ureea şi creatinina urinară prezintă valoare în special pentru determinarea funcţiei renale (*clearance*-urilor ureei şi creatininei – vezi subcapitolul "*Evaluarea funcţiei excretorii renale*")

Uricozuria (valori normale 0,3-0,8 g/24ore) şi ***calciuria*** (valori normale 0,25-0,3 mg/24ore) prezintă interes la pacienţii litiazici, în cadrul evaluării factorilor metabolici care contribuie la riscul litogen.

3.6. INVESTIGAŢII IMUNOLOGICE LA PACIENTUL RENAL

Examenele imunologice permit depistarea unor eventuale anomalii ale imunităţii umorale prin studiul imunoglobulinelor, al complementului total şi al fracţiunilor sale şi detectarea de anticorpi anormali.

Dozarea imunoglobulinelor serice se poate realiza prin turbidimetrie pe analizor automat. Principiul metodei constă în formarea unei turbidităţi (opalescente) generată de legarea imunoglobulinei (Ig) cercetate (de tip IgG, M, A) de antiserurile specifice; această turbiditate este măsurată fotometric şi este direct proporţională cu cantitatea de Ig măsurată în ser (mg/dl). Această metodă ajută diagnosticul de nefropatie cu depozite mezangiale de IgA. Studiul imunoglobulinelor este indispensabil pentru diagnosticul disproteinemiilor şi pentru caracterizarea în sânge şi urină a proteinelor monoclonale, în particular a proteinelor Bence-Jones în urină.

Complementul: activitatea complementului total este explorată prin metoda hemolitică, care utilizează calea clasică de activare. Rezultatele se exprimă prin unităţi hemolitice (UH50). Prin metoda turbidimetrică şi ELISA se pot doza *fracţiunile* complementului: C1, C3, C4 (fracţia C3 dă informaţii privind activarea pe cale clasică, iar C4 privind activarea căii alternative a complementului). Diminuarea complementului seric (prin consum local crescut) se întâlneşte frecvent în glomerulonefritele acute, nefropatia lupică, unele glomerulonefrite membranoproliferative, nefropatia crioglobulinemică etc. (vezi capitolul „*Nefropatii glomerulare*").

Auto-anticorpii antinucleari (AAN) reprezintă un grup de anticorpi dirijaţi împotriva diferiţilor constituenţi ai nucleelor celulare; se cercetează prezenţa anticorpilor AAN totali, precum şi a unor anticorpi specifici: anti-ADNdc (dublu catenar), anti-RNP, anti-Sm, anti- SSa/Ro (întâlniţi în LES, sindrom Sjögren), anti SSb/La (întâlnit în sindrom Sjögren), anti-histone (LES indus de medicamente). Prezenţa anticorpilor anti-ADN dublu catenar este considerată specifică pentru lupus eritematos sistemic.

Crioglobulinele sunt imunoglobuline prezente în ser, care posedă proprietatea de a precipita la o temperatură sub 37°C şi de a se redizolva în cursul reîncălzirii. Sângele va fi menţinut la 37°C de la prelevare până la retracţia cheagului. Ulterior, serul exprimat este incubat la +4°C şi se va urmări apariţia unui crioprecipitat în următoarele zile. Există trei categorii de imunoglobuline după natura constituenţilor:

- crioglobuline monoclonale de tip I, sunt constituite dintr-o singură imunoglobulină monoclonală;

- crioglobuline de tip II, asociază o imunoglobulină monoclonală şi una policlonală;
- crioglobuline de tip III, asociază două imunoglobuline policlonale.

Anticorpii anti-membrană bazală glomerulară sunt prezenți în glomerulonefrita rapid progresivă asociată sau nu cu manifestări pulmonare din boala Goodpasture.

Anticorpii anticitoplasmatici din polinucleare neutrofile – ANCA - se dozează prin metoda ELISA, imuno-enzimatică. Există 2 tipuri de ANCA:

- anticorpi *perinucleari* cu fluorescență perinucleară – **p-ANCA** cu specificitate anti mieloperoxidazică (MPO) – mai frecvent în poliangeita microscopică (N = 0-15 U/ml);
- anticorpi *citoplasmatici* cu fluorescență citoplasmatică difuză – **c-ANCA** cu specificitate anti proteinază (PR3); sunt întâlniți foarte frecvent în granulomatoza Wegener (N = 0-15 U/ml).

Tabelul 4. Determinări imunologice – valori normale.

Ac anti-ADNdc	*< 40 UI/ml*	**ASLO**	*<200 UI/ml*
Ac ACL (anti cardiolipinici)	*< 20 UI/ml*	**Factor reumatoid**	*<25 UI/ml*
c-ANCA	*< 15 UI/ml*	**C3**	*90-210 mg/dl*
p-ANCA	*< 15 UI/ml*	**C4**	*10-40 mg/dl*
Ac anti-Sm	*< 15 UI/ml*	**IgG**	*700-1600 mg%*
Ac anti-MBG	*< 15 UI/ml*	**IgA**	*70-400 mg%*
CIC	*< 16 µEquiv/ml*	**IgM**	*90-210 mg%*

3.7. INVESTIGAŢII PARACLINICE LA PACIENTUL CU BOALĂ RENALĂ – NOUTĂŢI

Apariția biomarkerilor în nefrologie şi rolul deosebit de important în diagnosticul precoce al insuficienței renale acute (IRA) face ca multe speranțe să fie legate de dezvoltarea lor. În prezent sunt utilizați doar în studii clinice, fiind necesare studii mari, multicentrice pentru validarea lor. Totuşi, datele acumulate până în prezent anticipează intrarea lor în practica clinică iar dozarea lor va fi obligatorie pentru diagnosticul corect al IRA.

Cea mai importantă promisiune pentru domeniul biomarkerilor o reprezintă detectarea în stadiile precoce (Risk şi Injury) a IRA, înainte de a fi decelabil în ser un nivel crescut al creatininei, astfel încât determinarea rapidă să permită tratamentul pacienților cu risc crescut de a dezvolta IRA: intervenții chirurgicale pe cord, primitor de grefă renală de la cadavru, utilizarea de substanțe de contrast intraarteriale, etc.

Stadiul actual al cunoştințelor legat de domeniul biomarkerilor în diagnosticul IRA identifică drept principali candidați următorii markeri renali:

Cistatina C reprezintă cea mai bine studiată alternativă la creatinina serică, ca marker endogen al ratei de filtrare glomerulară. Cistatina C este o proteină cu greutate moleculară mică, produsă de toate celulele nucleate, şi care este filtrată liber de către glomerul şi apoi reabsorbită în tubul proximal. Când celulele

epiteliale ale tubului proximal sunt lezate, acestea nu mai metabolizează bine cistatina C, şi cistatina nemetabolizată poate fi găsită în urină. Studii recente sugerează că cistatina C este superioară creatininei serice în evaluarea precoce a RFG. Concentraţia serică a cistatinei C este dependentă nu numai de clearance, dar şi de rata de producţie şi de modificările acute ale volumului de distribuţie. Dozele crescute de corticosteroizi şi hipertiroidismul cresc concentraţiile serice de cistatin C, iar hipotiroidismul le reduce.

KIM 1 (kidney injury molecule–1) este o proteină transmembranară care este supraexprimată în celulele tubulare proximale în IRA ischemică şi nefrotoxică la animale. Studii clinice de fază 2 confirmă creşterea nivelului de KIM 1 în IRA de cauză ischemică, comparativ cu cei cu nefropatie de contrast. De asemenea, aceşti biomarkeri au fost folosiţi şi în diferenţierea altor forme de IRA versus pacienţi fără afectare renală. Eliminarea urinară a KIM-1 este asociată unei probabilităţi de 0,61 pentru predicţia evoluţiei bolii renale.

IL-18 este o citokină proinflamatorie care este indusă în tubul proximal în IRA cu o importantă componentă inflamatorie. Cistein proteaza intracelulară converteşte citokinele IL-1β şi IL-18 în forma lor activă. Forma activă a IL-18 iese din celulă şi poate intra în urină după ce este activată în tubii proximali. În studiile cross-secţionale cu pacienţi cu diferite boli renale, IL-18 urinară a fost semnificativ mai mare şi a avut o sensibilitate şi o specificitate înalte pentru diagnosticarea NTA. Loturile de control au constat în pacienţi cu azotemie prerenală, infecţie de tract urinar, boală cronică renală şi funcţie renală normală.

Neutrofil gelatinaza asociată lipocalinei (NGAL), cunoscută ca lipocalin 2 ori siderocalin, este o proteină de 25-kD legată covalent la gelatinaza neutrofilelor. NGAL este exprimată în mod normal la niveluri foarte reduse în mai multe ţesuturi, cum ar fi rinichii, plămânii, stomacul sau colonul. Nivelul plasmatic sau urinar al NGAL este crescut în prezenţa inflamaţiei sau a leziunilor epiteliale, în acest segment fiind inclusă şi leziunea renală după ischemie prelungită sau secundară nefrotoxicelor. Nivelul NGAL a identificat precoce IRA în studii efectuate pacienţilor care au suferit o intervenţie pe cord, pacienţilor din secţiile de terapie intensivă (ATI) şi pacienţilor supuşi unei intervenţii de stentare/PTCA.

Kitul cu Biomarkeri/Panelul cu Biomarkeri – utilizează mai mulţi biomarkeri, în acelaşi timp (KIM-1, NAG şi NGAL) pentru a diagnostica mai eficient şi rapid IRA secundară intervenţiilor chirurgicale majore (ex. chirurgia cardiacă).

3.8. EXPLORĂRI IMAGISTICE ÎN NEFROLOGIE

Explorarea imagistică a rinichilor este esenţială pentru diagnosticul adecvat al bolilor renale, fiind inclusă în toţi algoritmii de diagnostic utilizaţi în nefrologie. Imagistica oferă date de finețe despre structura rinichilor, evaluează obstrucţia tractului urinar, litiaza urinară, tumorile sau imaginile chistice renale, afecţiuni vasculare.

3.8.1. Ecografia renală

Ecografia renală (ER) este tehnica imagistică cea mai frecvent utilizată pentru diagnosticul pozitiv şi diferențial al bolilor renale. ER reprezintă o tehnică simplă, rapidă, neinvazivă şi relativ ieftină de caracterizare a prezenței, poziției, dimensiunilor, ecostructurii şi anomaliilor la nivel renal (vezi figura 9). În ciuda aparentei simplități, vizualizarea în grabă de către un ecografist neexperimentat poate să ducă la confuzii diagnostice sau omiterea unor aspecte patologice importante. În acest sens, exemplele clasice sunt descrierea unor dimensiuni renale mai mici decât cele reale (când ecografistul nu obține o imagine renală în axul cel mai lung) sau confundarea bolii polichistice renale cu hidronefroza importantă. Informațiile asupra funcționalității rinichilor oferite de către ecografie sunt minime şi indirecte, fiind necesară asocierea altor investigații imagistice.

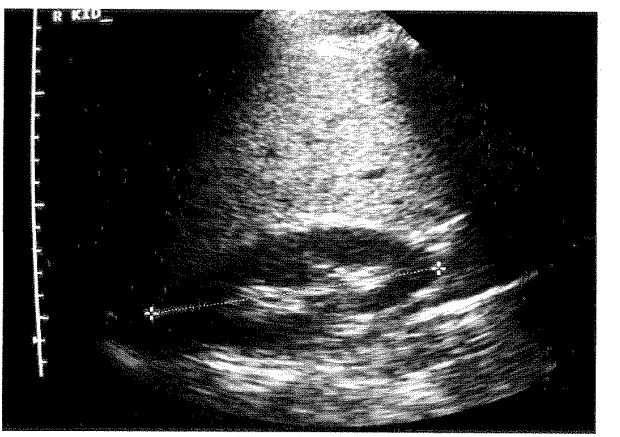


Figura 9. Aspect ecografic renal normal.

Care sunt **indicațiile** cele mai frecvente ale ecografiei renale?

- *cuantificarea dimensiunilor renale* este obligatorie la orice pacient cu semne şi simptome de boală renală sau cu boală sistemică cu potențial de afectare renală; în mod normal, dimensiunile renale <10 cm în axul lung şi o diferență de >1,5 cm între cei doi rinichi sunt clar patologice la adult. Descrierea dimensiunilor renale este foarte importantă în realizarea diagnosticului diferențial între IRA şi BCR. De asemenea, descrierea *indicelui parenchimatos* (distanța dintre sinus şi capsula renală, normal >14 mm) oferă informații importante asupra viabilității parenchimului renal, cu implicații prognostice.
- *screening*-ul pentru *hidronefroza/insuficiența renală obstructivă*; la orice pacient cu disfuncție renală, oligurie/anurie sau colică renală, ecografia renală trebuie efectuată *de urgență*, încă în ambulator/camera de urgență, pentru a decela acele cazuri (de obicei de IRA obstructivă) care trebuie adresate

urologului (vezi figura 10). Pe lângă informaţiile asupra consecinţelor urodinamice ale obstrucţiei, ER poate descrie prezenţa, numărul şi dimensiunile unor calculi la nivel renal.

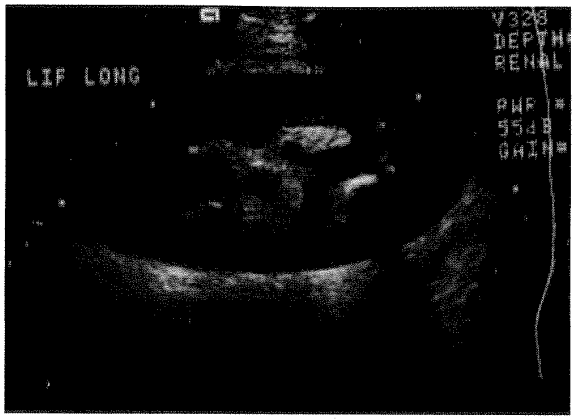


Figura 10. Hidronefroza.

- *caracterizarea maselor intrarenale* (de regulă tumori, abcese, chisturi) - la orice pacient cu hematurie macro- sau microscopică sau cu semne de infecţie urinară înaltă;
- *evaluarea spaţiului perirenal* (abces, hematom, chisturi renale cu dezvoltare extrarenală) – este necesară îndeosebi la pacienţi cu traumatisme, sindrom infecţios sau după puncţie-biopsie renală (PBR);
- *screening*-ul pentru *boala polichistică* - forma autosomal dominantă – este de dorit la toate rudele de gradul I ale unui pacient cu boală cunoscută;
- *localizarea* rinichilor (pentru proceduri invazive, de ex. PBR, puncţionarea unui chist renal etc.).

3.8.2. Ecografia vasculară renală (EVR)

EVR utilizează *procedeul Doppler* (color, pulsat şi power-Doppler) pentru caracterizarea vascularizaţiei intrarenale, dar şi a vaselor renale în traiectul extrarenal. Se pot astfel decela absenţa totală sau segmentală a vascularizaţiei (infarct renal, stenoza totală a arterei renale), trombozele venei renale, stenozele parţiale ale arterelor renale. În acest din urmă caz, pe lângă vizualizarea directă a stenozei arterei renale la emergenţa din aortă, pentru caracterizarea fluxului sangvin arterial renal sunt utile anumite măsurători (indicele de rezistivitate, indicele de pulsatilitate, raportul dintre viteza sistolică şi cea diastolică, înclinaţia undei sistolice) care sugerează prezenţa unei stenoze (de obicei ostiale) de arteră renală. EVR este foarte utilă şi în urmărirea grefei renale în perioada post-transplant (stenoza renală, semn subtil de rejet etc.).

La pacientul renal, ecografia Doppler este foarte utilă şi în cazul evaluării unor complicații asociate bolilor renale (tromboza venoasă profundă la pacienți cu sindrom nefrotic sever, stenoză carotidiană şi arterială periferică la bolnavi cu nefropatie ischemică sau alte semne de ateroscleroză generalizată). EVR este relativ costisitoare – necesită un aparat de ecografie de înaltă performanță, timpul de investigare este ridicat (de la 30 min. la 1 oră), este dificilă la pacientul obez sau necooperant şi depinde într-o măsură semnificativă de experiența ecografistului.

3.8.3. Radiografia renală simplă (RRS)/radiografia abdominală pe gol

RRS oferă informații asupra dimensiunilor şi conturului renal (la pacienții nemeteorizați), poziției şi dimensiunilor calculilor radioopaci, prezenței unei patologii asociate la pacienții în stare critică (de ex. existența nivelurilor hidroaerice, malpoziția cataterului de dializă peritoneală). Singura contraindicație la RRS este *sarcina.*

3.8.4. Urografia intravenoasă (UIV)

UIV are avantajul de a da o imagine generală asupra structurii (şi, într-o oarecare măsură, a funcției) rinichilor, pelvisului, ureterelor şi a vezicii urinare. UIV realizează radiografii secvențiale, la anumite intervale, înainte şi după administrarea substanței de contrast iodate (SCI) – vezi figura 11. Într-o primă instanță, când SCI este eliminată la nivel renal, se realizează o *nefrogramă*, care poate indica diferențe în capacitatea de excreție a celor doi rinichi. Prezența insuficienței renale (mai ales dacă nivelul creatininei serice depăşeşte 2 mg/dl) scade valoarea diagnostică a UIV şi creşte exponențial riscul de IRA la SCI (vezi capitolul *"Insuficiența renală acută"*). Mărimea aproximativă a rinichilor la UIV este de 11 cm (uşor mai mare decât la ecografie, datorită unui efect de magnificare); rinichiul stâng este ceva mai mare decât cel drept.

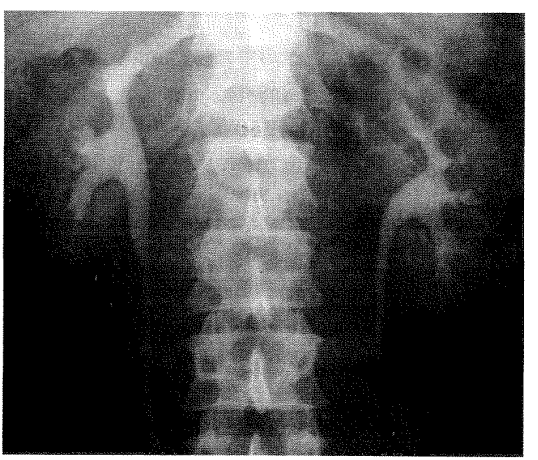


Figura 11. Urografia intravenoasă.

3.8.4.1. Ca urmare, UIV dă ***informaţii anatomice şi funcţionale*** despre:
- mărimea şi poziţia rinichilor;
- prezenţa calcificărilor intraparenchimatoase;
- anomalii ale conturului renal şi ale papilelor renale;
- mase intrinseci sau extrinseci care alterează anatomia normală a sistemului pielocaliceal, ureterului şi vezicii urinare;
- refluxul vezico-ureteral (date orientative);
- existenţa unor variante anatomice congenitale (duplicitate pielo-caliceală, rinichi "în potcoavă", duplicitate ureterală, rinichi ectopic etc.);
- golirea vezicii urinare.

3.8.4.2. Ca urmare, ***indicaţiile*** UIV pot fi sintetizate astfel:
- evaluarea cauzelor de hematurie de origine non-glomerulară;
- investigarea infecţiilor urinare recidivante;
- detectarea şi localizarea calculilor;
- evaluarea obstrucţiei de căi urinare;
- evaluarea dimensiunilor şi conturului renal (complementar cu ecografia renală).

3.8.4.3. Contraindicaţiile UIV sunt alergia cunoscută la SCI (contraindicaţie absolută) şi disfuncţia renală (în cazul unei disfuncţii renale uşoare/moderate, când UIV poate oferi informaţii importante sau indispensabile, procedura se efectuează cu precauţie, realizând profilaxia IRA la substanţe de contrast iodate).

3.8.5. Computertomografia (CT)

CT este utilă în precizarea, atunci când este necesar, a unor anomalii renale decelate la examenul ecografic sau la UIV. Detaliile anatomice şi funcţionale obţinute prin CT sunt mai precise decât la aceste două investigaţii imagistice, fiind deosebit de utile în special la pacienţii obezi şi/sau intens meteorizaţi (vezi figura 12). Cu excepţia cazurilor când se urmăreşte prezenţa hemoragiei sau a calcificărilor, CT se efectuează cu substanţă de contrast iodată, având deci aceleaşi contraindicaţii ca şi UIV.

3.8.5.1. Indicaţiile CT sunt următoarele:
- evaluarea detaliată a maselor intrarenale;
- stadializare tumori renale;
- diagnosticul trombozei de venă renală;
- caracterizarea calcificărilor în masele intrarenale;
- evaluarea funcţionalităţii rinichilor;
- evaluarea extinderii unui proces traumatic renal;
- ghidarea puncţiilor-biopsie/puncţiilor-aspiraţie renale;
- evaluarea glandelor suprarenale (pentru diagnosticul HTA secundare).

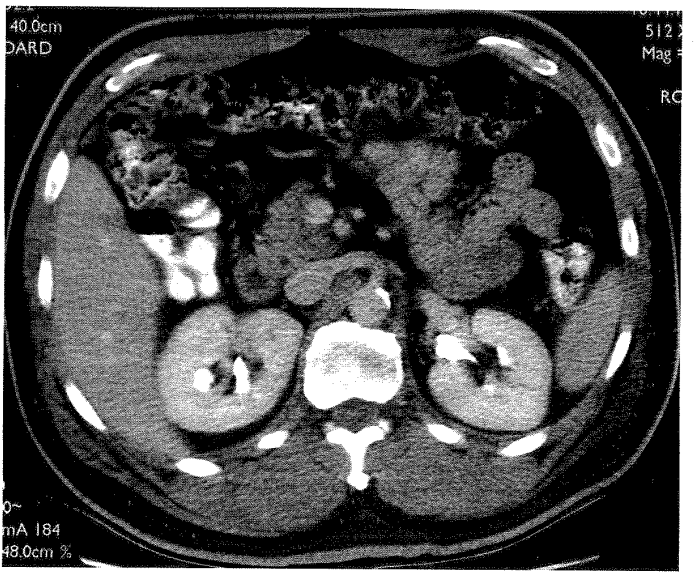


Figura 12. CT renal.

În plus, CT helical spiral fără substanță de contrast este diagnosticul standard pentru localizarea și diagnosticarea litiazei renale (vezi capitolul „*Litiaza reno-urinară*").

3.8.6. Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

RMN reprezintă o metodă non-invazivă, în multe sensuri mai sensibilă decât CT în evaluarea proceselor patologice renale. Are avantajul că nu necesită, de regulă, administrarea unei substanțe de contrast și dezavantajul că este mai costisitoare în raport cu CT. Este superioară CT în evaluarea leziunilor vasculare (venoase și arteriale), fiind chiar de preferat (ca RMN cu administrare de substanță de contrast), după unii autori, angiografiei renale pentru diagnosticul stenozei de arteră renală. Însă, în cazul caracterizării calcificărilor intrarenale și al unor tumori renale, CT este mai adecvată decât RMN.

3.8.6.1. Principalele ***indicații*** ale RMN sunt:

- examen complementar cu CT pentru caracterizarea maselor renale (vezi figura 13);
- alternativa la CT renal la pacienți cu alergie la iod;
- evaluarea feocromocitomului;
- evaluarea trombozei de venă renală;
- evaluarea stenozei de arteră renală (în cazul contraindicațiilor sau eșecului celorlalte metode).

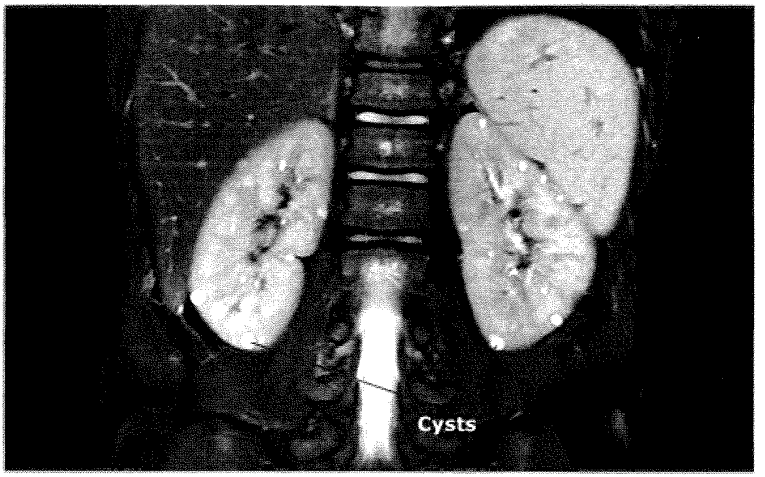


Figura 13. RMN renal – chişti în ambii rinichi.

3.8.7. Nefroscintigrafia

Injectarea unui radioizotop şi urmărirea excreţiei acestuia la nivel renal poate da importante informaţii anatomice şi funcţionale asupra rinichilor. Principalul avantaj este că datele funcţionale (atât în ceea ce priveşte timpul vascular, cât şi cel excretor al izotopului) sunt *separate* pentru fiecare dintre cei doi rinichi. Ca urmare, în cazul în care se suspicionează o diferenţă de funcţie sau afuncţionalitatea unuia dintre rinichi, iar metodele imagistice necesitând administrarea SCI sunt contraindicate, nefroscintigrafia este metoda de ales.

Nefroscintiografia reprezintă o metodă de explorare imagistică mult utilizată în trecut pentru diagnosticul stenozei de arteră renală (SAR), mai ales când explorarea bazală s-a asociat cu administrarea unui inhibitor de enzimă de conversie. Metodele moderne de diagnostic al SAR (ecografia Doppler, angiografia renală selectivă, RMN) au redus mult din importanţa metodei izotopice, care are o sensibilitate şi specificitate diagnostică modestă şi este relativ pretenţioasă logistic.

3.8.8. Angiografia renală selectivă (ARS)

ARS reprezintă *"standardul de aur"* în diagnosticul stenozei de arteră renală, fiind **utilă** şi în tromboza de venă renală, infarctul renal, masele renale vascularizate, fistulele arterio-venoase şi vasculita vaselor relativ mari (panarterita nodoasă); are însă **dezavantajul** costului ridicat, invazivităţii şi necesităţii administrării SCI (cu potenţialul nefrotoxic binecunoscut). ARS se efectuează prin canularea arterei femurale, în unele cazuri adăugându-se tehnici de substracţie digitalică, care măresc sensibilitatea procedurii. Incidentele care pot apare în timpul ARS sunt

asemănătoare cu cele înregistrate în timpul coronarografiei (sângerări importante la locul de puncție, disecția arterei, embolism colesterolic etc.).

Angiografia este așadar procedura de elecție în stenoza aterosclerotică sau fibromusculară de arteră renală, atâta timp cât se întrevede un beneficiu terapeutic clar (absența unei disfuncții renale vechi, prezența HTA severe necontrolabile medicamentos și a disfuncției renale cu progresie relativ rapidă, posibilitatea stentării în același timp cu angiografia a leziunilor stenozante sau ulterior, realizarea unui *by-pass* aorto-renal). ARS reprezintă o investigație imagistică indispensabilă pentru caracterizarea vascularizației renale la potențialii donatori vii de grefă renală, în cadrul evaluării pre-transplant (vezi figura 14).

3.8.9. Venografia renală selectivă (VRS)

VRS reprezintă o investigație imagistică efectuată relativ rar, pentru diagnosticul de finețe al trombozei de venă renală și pentru colectarea de sânge venos în diagnosticul HTA secundare de cauză hormonală.

3.8.10. Pielografia retrogradă și anterogradă

Utilizată în trecut pentru diagnosticul obstrucției renale, este în prezent utilizată mai rar. Este indicată în situațiile cu anamneză sugestivă pentru obstrucție, dar fără a fi însoțite de ureterohidronefroză.

Figura 14. Angiografie renală selectivă.

3.9. PUNCŢIA-BIOPSIE RENALĂ

Puncția-biopsie renală (PBR) reprezintă o manevră invazivă, efectuată de către nefrolog în vederea precizării tipului morfopatologic de afecțiune renală (în principal glomerulară). PBR se realizează în condiții sterile, cu ajutorul unui dispozitiv ("pistol") special, semiautomat, utilizând un ac de 16-18 G, sub control ecografic. Ecografia precizează în acest caz adâncimea şi poziția rinichilor, permițând o biopsie cu riscuri minime în mâinile unui nefrolog experimentat (vezi figura 15).

3.9.1. Indicaţiile PBR:

- *în general*, orice afecțiune renală la care informațiile morfopatologice oferite de către examinarea morfopatologică a țesutului renal prezintă un potențial beneficiu terapeutic;
- *sindromul nefrotic la adult*;
- tabloul clinic şi paraclinic sugestiv pentru *glomerulonefrita rapid progresivă* (reprezintă o urgență diagnostică şi terapeutică!);
- *anomalii urinare asimptomatice* (proteinurie moderată, subnefrotică şi hematurie microscopică persistentă timp de luni sau ani de zile, dacă există consimțământul informat al pacientului);

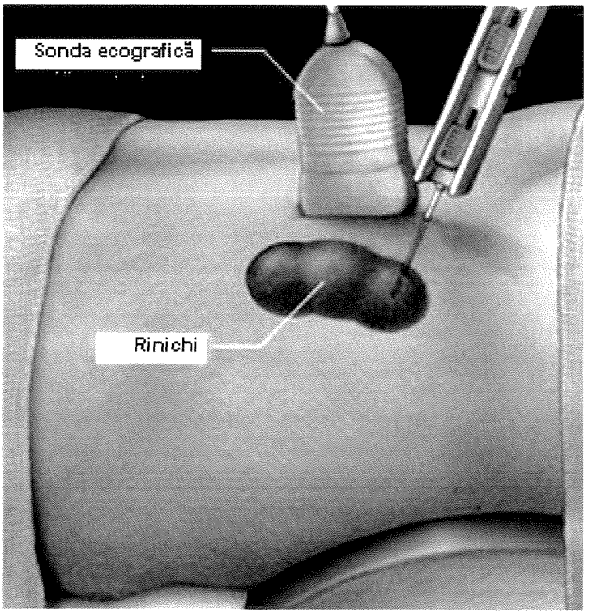


Figura 15. Puncția biopsie renală.

- orice insuficiență renală acută severă, în care cauza nu este reprezentată în mod evident de către necroza tubulară acută – NTA (prin hipovolemie absolută sau relativă, respectiv prin mecanism toxic tubular direct);
- orice IRA considerată inițial a fi cauzată de NTA, la care nu se constată o ameliorare netă a retenției azotate, după 3 săptămâni de tratament (eroare de diagnostic? cauză suprapusă de IRA?);
- *orice disfuncție renală de cauză necunoscută*, în prezența unor rinichi de dimensiuni *normale*;
- disfuncția renală la pacientul transplantat renal, la care se dorește realizarea *distincției dintre rejetul acut și nefrotoxicitatea imunosupresivelor* (de tipul ciclosporinei A, tacrolimus-ului etc.);
- în multe centre nefrologice se practică *biopsia renală conform protocolului* la pacientul transplantat renal, în absența modificărilor clinice sau biologice semnificative, pentru a intercepta modificările subtile de rejet acut/ nefrotoxicitate a medicației imunosupresive.

3.9.2. Indicațiile re-biopsierii renale sunt mai reduse:

- puncție-biopsie *albă* la prima investigare, când informațiile diagnostice și terapeutice potențiale sunt deosebit de valoroase;
- boală sistemică (în special lupus eritematos sistemic) cu afectare renală, în care se suspicionează, pe baza datelor clinice și biologice, o *evolutivitate a bolii renale*;
- în general, când se suspicionează o *boală renală suprapusă*, alta decât boala renală inițială.

3.9.3. Contraindicațiile puncției-biopsie renale:

3.9.3.1. Absolute:

- *generale* – când nu se așteaptă un *beneficiu terapeutic* în urma examenului morfopatologic al biopsiatului renal;
- rinichiul unic, morfologic sau funcțional (cu excepția rinichiului transplantat);
- malformații urinare importante (rinichi "în potcoavă", malrotații importante, rinichi ectopic);
- diateza hemoragică necorectată;
- refuzul sau lipsa totală de complianță a pacientului;
- tumora renală (risc de diseminare a țesutului neoplazic).

3.9.3.2. Relative:

- hipertensiune arterială necontrolată medicamentos (se va ajusta medicația antihipertensivă);
- infecția urinară (se va trata întâi infecția urinară);
- rinichi de dimensiuni reduse, sugestive mai degrabă pentru o afectare renală cronică ireversibilă.

3.9.4. Pregătirea pacientului pentru PBR

Consimțământul informat al pacientului la care s-a propus PBR este obligatoriu. Cu o zi anterior trebuie efectuate *probele de coagulare* (IP/INR, APTT, hemoleucograma, timp de sângerare, timp de coagulare), precum şi alte investigații (*ex. sumar de urină, grupa sangvină* etc.). Se va evita administrarea de antiagregante (aspirină!) şi anticoagulante orale cu câteva zile înaintea PBR. Se vor administra sedative (diazepam) şi anticolinergice (atropina s.c.) cu 1-2 ore înainte de PBR.

3.9.5. Urmărirea clinică post-PBR

Monitorizarea frecventă a TA şi pulsului sunt obligatorii imediat post-PBR. Se va urmări de asemenea apariția hematuriei macroscopice masive. În caz de instabilitate hemodinamică şi/sau hematurie macroscopică masivă (examenul macroscopic al urinii!), se vor urmări valorile hemoglobinei serice/hematocritului. Se va efectua ecografie de control (obligatorie), cel mai târziu în ziua următoare puncției. În cazul prezenței unui hematom perirenal, acesta va fi urmărit ecografic şi în zilele următoare. În rarele cazuri de instabilitate hemodinamică, vor fi administrate i.v. ser fiziologic şi alte substanțe hemodinamic active (sânge integral, plasmă, HES, Gelofusine), precum şi hemostatice (etamsilat, adrenostazin, etc.).

3.9.6. Complicaţii

Cea mai frecventă complicație este ***sângerarea***, dar aceasta este de obicei autolimitată (un mic hematom perirenal este obişnuit la până la 30% dintre pacienții biopsiați, necesitând doar urmărire ecografică ulterioară). Foarte rar, această sângerare este atât de importantă, încât să impună transfuzii de sânge sau chiar embolizarea arterei rinichiului sângerând. Mortalitatea de 0,07% este comparabilă cu cea a biopsiei hepatice sau a angiografiei coronariene.

3.9.7. Situaţii excepţionale

Când, dintr-un motiv sau altul, PBR nu este posibilă, însă imperios necesară, se poate efectua biopsia renală prin laparoscopie sau prin chirurgie deschisă. De asemenea, PBR se poate efectua sub ghidaj computer-tomografic.

3.9.8. Informaţiile oferite de examenul morfopatologic

Informațiile oferite de examenul morfopatologic al biopsiatului renal: examinarea morfopatologică obligatorie este reprezentată de către ***microscopia optică***, la care se adaugă, de câte ori este posibil, examinarea prin microscopie cu ***imunofluorescență*** şi examinarea prin ***microscopie electronică***. În general, este necesară prezența a cel puțin 8-10 glomeruli în biopsiat. Pentru detectarea completă a leziunilor morfologice,

ideală ar fi prezența a 20 de glomeruli în biopsiat. În circa 10% din cazuri, PBR sunt albe, deci conținând fragmente tisulare neinterpretabile.

Examenul microscopic prin ***imunofluorescență*** presupune recoltarea specială a unui fragment renal care va fi expus unor seruri speciale (conținând anti-imunoglobuline, anti-fragmente al complementului etc.). Aceşti anticorpi (de ex. anti-IgG) sunt marcați cu fluoresceină. Ca urmare, la examinarea microsopică în contrast de fază, în cazul prezenței unor anticorpi anume, lamele tratate cu anticorpii directionați împotriva acestor anticorpi fixați la nivel renal vor prezenta glomeruli imunofluorescenți, cu o distribuție particulară, în funcție de tipul de glomerulopatie. În rare cazuri, microscopia electronică oferă date morfologice suplimentare față de microscopia optică/cea prin imunofluorescență.

Modificările morfopatologice urmărite în cazul examinării morfopatologice a biopsiatului renal sunt cele glomerulare (proliferare, îngroşare, fibroză a structurilor glomerulare), tubulare (atrofie, necroză, fibroză etc.), vasculare (necroză, tromboză, fibroză etc.). Aceste modificări prezintă o importanță terapeutică şi prognostică deosebită.

Bibliografie selectivă

- Berhand Y., Dussol B. Nephrologie, Elsevier Paris 1999.
- Busuioc M, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Acute renal failure--the present and perspectives. *Revista Medico-Chirurgicală a Societății de Medici şi Naturaliști din Iaşi* 113 (4): 984-90, 2009
- Daugirdas J. T., Blake P. G., Ing T. S. (eds). Handbook of Dialysis (4th ed). Lippincott, Philadelphia 2005.
- Helou R. 2010. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula?. *Nephron* 116 (3): c172-85
- Johnson R. J., Feehally J. (eds). Comprehensive Clinical Nephrology (2nd Ed). Mosby, Edinburg 2003.
- Michels W. M., Grootendorst D. C., Verduijn M., Elliott E. G., Dekker F. W. and Krediet R. T. 2010. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *CJASN* 5 (6): 1003-9.
- Risler T., Mueller G. A., Rosendahl W. Therapieschemata Nephrologie (2nd ed). Urban & Schwarzenberg, Munchen 1997.
- Ungureanu G., Covic M. Terapeutica medicală, Polirom, Iaşi 2000.

CAPITOLUL 4

TULBURĂRILE HIDRO-ELECTROLITICE

4.1. GENERALITĂŢI

Apa este principalul component al organismului şi reprezintă aproximativ 60% din greutatea corpului la bărbaţi şi 50% la femei. Aceste valori scad la vârstnici şi la obezi. Apa totală este repartizată în două compartimente, separate de membrana celulară:

- 2/3 din apa totală este localizată în compartimentul *intracelular*;
- 1/3 este reprezentată de apa *extracelulară* repartizată astfel:
  - sectorul *extravascular* care conţine 15-20% din apa totală, sau 15% din greutatea corporală şi este reprezentat de limfă şi lichidul interstiţial;
  - sectorul *vascular* (volemia) reprezintă 7-8% din apa totală, respectiv 5% din greutatea corporală.

Apa trece liber şi rapid între toate aceste compartimente, ca răspuns la modificările în concentraţiile de solviţi, menţinând echilibrul între compartimente. În felul acesta, osmolalităţile în toate compartimentele sunt egale.

La un bărbat adult de 70 kg, apa totală este de aproximativ 40 l, din care apa intracelulară reprezintă 25 l, apa extracelulară 15 l; în condiţiile în care Ht este 40%, volumul plasmatic total este 2,75 – 3l din volumul total de sange de 5 l. Apa intravasculară se găseşte în proporţie de 85% în teritoriul venos şi capilar şi 15% în teritoriul arterial. De acest volum arterial depinde presiunea arterială, reglarea volumului fluidului extracelular, retenţia de sodiu şi apă.

4.1.1. Fiziopatologia sodiului şi apei

Sodiul este principalul cation extracelular şi elementul determinant al osmolarităţii eficace. Concentraţia sodiului intracelular este în medie de 15 mmol/l, iar a sodiului extracelular de 140 mmol/l (135-145 mmol/l).

4.1.1.1. Aportul de apă şi sodiu

Consumul zilnic de lichide este de 1-4 l/zi, reprezentat de apa ingerată ca atare şi apa din alimente. *Senzaţia de sete* este declanşată de două categorii de stimuli:

- variaţiile de *osmolaritate*: pragul de declanşare a setei este de 300 mOsm/kg

apă, superior pragului de secreție a hormonului antidiuretic (ADH) care este de 280 mOsmol/kg;

- variațiile *hemodinamice* (în caz de modificări volemice şi tensionale importante), volo şi baroreceptorii sunt sensibili la o scădere de 10-15% din sectorul extracelular.

Aportul de apă din alimente este de aproximativ 1l/zi. Apa endogenă, provenind din oxidarea lipidelor, glucidelor şi proteinelor, reprezintă 200-500 g de apă pe zi.

Aportul mediu zilnic de sodiu este de 100 – 200 mmol. Absorbția sodiului are loc la nivelul intestinului subțire şi a colonului.

4.1.1.2. Eliminarea apei şi a sodiului

Apa se elimină extrarenal (pierderi cutanate şi respiratorii) şi la nivel renal (prin formarea urinii). Pierderile insensibile de apă (cutanate şi respiratorii) reprezintă 650-850 ml/zi (aproximativ 0,4 - 0,5ml/kg/h). Pierderile cutanate variază în funcție de activitatea fizică şi de temperatura ambiantă. Pierderile respiratorii depind de temperatura exterioară, de hiperventilație şi de prezența unor afecțiuni respiratorii (traheostomie, etc.).

Volumul de urină zilnic permite echilibrarea aportului cu eliminarea de apă. Urina finală este rezultatul filtrării apei plasmatice (180 l/zi) şi a reabsorbției (99% din apa filtrată este reabsorbită în tubul renal, din care aproximativ 66% este reabsorbită în tubul contort proximal, izoosmotic, nereglabil; reabsorbția reglabilă are loc în tubul colector cortical şi medular). Sub acțiunea ADH, tubul colector devine permeabil la apă şi permite transferul apei din lumenul tubular spre capilarul peritubular. Acest fenomen implică existența unui gradient osmotic cortico-medular al interstițiului şi al vaselor peritubulare. Urina eliminată reprezintă 1% din apa filtrată (1-2 l/zi).

Eliminările de sodiu sunt :

- *extrarenale* - nereglate, minime, se realizează prin transpirație, pierderi digestive (sub 20 mEq/l);
- *renale* - sunt cele ajustabile prin reabsorbția reglabilă de sodiu la nivelul tubului contort distal şi a tubului colector cortical (sub influența aldosteronului), precum şi la nivelul tubului colector medular; eliminările renale sunt de 150-200 mEq/24h, la un aport normal de sodiu.

Sistemele care reglează cantitățile de sodiu şi apă în organism acționează împreună pentru menținerea concentrației sodiului extracelular (135–145 mEq/l) şi a volumului fluidului extracelular.

4.1.2. Reglarea volumului lichidului extracelular

Sodiul este principalul cation extracelular, reprezentând cea mai importantă forță osmotică care menține mărimea volumului fluidului extracelular. Creşterea cantității totale de sodiu în lichidul extracelular este urmată de un volum sporit al compartimentului extracelular şi supraîncărcarea acestuia. Sindroamele edematoase

(din insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică, sindromul nefrotic) sunt stări clinice cu cantitate crescută de sodiu în compartimentul extracelular.

Dacă cantitatea totală de sodiu din compartimentul extracelular scade, volumul acestuia scade și rezultă depleția de volum a compartimentului extracelular (*deshidratare extracelulară*). Când pierderile hidrosodate sunt izotonice apare *deshidratarea pură normonatremică*. Deshidratarea poate interesa sectorul interstițial și sectorul vascular.

Starea de umplere sau de depleție a *sectorului vascular* se evaluează *clinic* prin:

- măsurarea TA, a frecvenței cardiace, a variațiilor lor în decubit și în ortostatism (fiziologic se acceptă variații ale TA sub 10 mmHg) și apariția unei senzații de rău, vertij, concomitent cu modificările de poziție;
- măsurarea diurezei și a variațiilor ei, dovadă a calității perfuziei renale și indirect a volumului plasmatic;
- aprecierea aspectului și temperaturii tegumentelor, dovadă a calității vascularizației cutanate și implicit a volumului plasmatic și starea de vasoconstricție a circulației capilare;
- aprecierea clinică a stării de umplere a venelor antebrațului și a gâtului;
- măsurarea presiunii venoase centrale (PVC) în atriul drept prin cateter central (normal 0-8 mmHg);
- măsurarea presiunii arteriale de ocluzie (6-15 mmHg) prin cateterul Swan-Ganz (estimează în anumite situații presiunea de umplere a ventriculului stâng).

În caz de *diminuare a volumului sectorului plasmatic* se observă accelerarea frecvenței cardiace, diminuarea presiunii arteriale în decubit sau în ortostatism, paloare cutanată și răcirea extremităților, diminuarea diurezei, aplatizarea venelor gâtului și a antebrațului, scăderea PVC și a presiunii arteriale de ocluzie. În caz de pierderi a peste 30% din volumul plasmatic, apare șocul hipovolemic cu cianoza extremităților și semne neurologice de hipoperfuzie cerebrală (somnolență, confuzie, agitație). Invers, în caz de *creștere a volumului sectorului plasmatic*, se observă o creștere a presiunii arteriale, extremități calde, colorate, roșii, turgescența venelor.

Biologic, variațiile *sectorului plasmatic* se apreciază prin hematocrit și proteinemie. Astfel, o diminuare a volumului plasmatic antrenează o hemoconcentrație, cu creșterea hematocritului și a proteinemiei, în timp ce creșterea sectorului plasmatic determină hemodiluție cu scăderea Ht și a proteinemiei. Acești markeri nu sunt totdeauna relevanți în cazul unei anemii sau a unei hipoalbuminemii preexistente. Hipoperfuzia renală severă și prelungită conduce la apariția unei insuficiențe renale funcționale, în unele cazuri evoluând spre necroză tubulară acută. Examenul de urină arată prezența unui volum redus, cu urini concentrate (osmolaritate urinară >500 mOsm/l), natriureză redusă (<10 mmol/l). Aceste date nu sunt prezente dacă motivul deshidratării extracelulare este de origine renală.

Sectorul interstițial este în parte responsabil de elasticitatea și tonicitatea pielii. Diminuarea volumului sectorului interstițial se evaluează prin determinarea greutății (scăderea greutății) și persistența pliului cutanat, apreciat de preferință pe o suprafață osoasă: stern, frunte, umăr (dificil de interpretat la vârstnici).

Rinichiul intervine pentru echilibrarea bilanțului sodat prin:

Mecanisme glomerulare – intervin în procesele fine de autoreglare a debitului filtrării glomerulare:

- *Arteriola aferentă* îşi modifică tonusul vascular în faţa oricărei variaţii a presiunii intravasculare şi astfel menţine constant debitul filtrării glomerulare (DFG). Arteriola aferentă va suferi o vasoconstricţie în faţa creşterii presiunii intravasculare şi vasodilataţie în caz de scădere a presiunii intravasculare. Mecanismele de autoreglare asigură constanţa debitului sanguin renal şi a filtrării glomerulare pentru un interval larg de presiuni arteriale sistolice sistemice (80-200 mmHg).
- *Balanţa glomerulo-tubulară* permite adaptarea reabsorbţiei de sodiu în tubul proximal la variaţia sarcinii filtrate. Astfel, o creştere a DFG se va însoţi de o creştere a reabsorbţiei tubulare proximale de sodiu şi invers. Aceasta permite amortizarea variaţiilor filtrării glomerulare şi menţinerea constantă a excreţiei fracţionale de sodiu.
- *Retrocontrolul tubulo-glomerular:* detectarea de către celulele maculei densa a aparatului juxta glomerular a creşterii concentraţie de NaCl în lumenul tubular va conduce la un retrocontrol negativ asupra filtrării glomerulare din acelaşi nefron (diminuarea DFG prin vasoconstricţia arteriolei aferente). Invers, DFG va fi crescut dacă sensorii maculei densa detectează o diminuare a cantităţii de NaCl la nivelul segmentelor tubulare distale.

În reglarea bilanţului sodat intervin *trei sisteme*, fiecare dintre acestea având un senzor aferent şi un ram eferent (efector): a) *receptorii localizaţi în celulele juxtaglomerulare* ale rinichiului (celule musculare specializate la nivelul arteriolei aferente) sesizează perturbările în perfuzia renală şi răspund prin modificări în eliberarea reninei şi activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Aldosteronul favorizează retenţia de sodiu de către tubul distal; b) *receptorii de joasă presiune (voloreceptorii)* localizaţi în venele mari şi în atriul drept (dar şi în ventriculul drept şi vasele pulmonare) sunt sensibili la modificări mici în umplerea atrială şi venoasă. Activarea receptorilor de volum prin creşterea umplerii atriale au un dublu efect: eliberarea factorului natriuretic atrial care promovează excreţia renală de sodiu şi inhibiţia tonusului simpatic, ceea ce induce natriureză din cauza diminuării secreţiei de renină şi a reabsorbţiei tubulare sodate; stimularea acestor receptori inhibă, de asemenea, eliberarea de ADH, ceea ce duce la creşterea diurezei. Efecte inverse sunt observate când volumul circulant este diminuat, atriul nedestins, cu supresia sintezei de factor natriuretic atrial şi eliberării de ADH; c) *receptorii de înaltă presiune (baroreceptorii)* sunt localizaţi în aortă şi în sinusul carotidian. Depleţia volumului extracelular stimulează aceşti receptori, care activează sistemul nervos simpatic (SNS) şi antrenează creşterea frecvenţei cardiace, vasoconstricţie şi efect antinatriuretic. Stimularea lor induce de asemenea eliberarea de ADH. În caz de supraîncărcare sodată, aceşti receptori sunt inhibaţi, cu diminuarea tonusului simpatic şi inducerea de efecte cardiovasculare opuse.

Factori fizici: mişcările fluidelor care traversează pereţii capilari depind de echilibrul între presiunea osmotică (exercitată în special de proteinele plasmatice)

şi presiunea hidrostatică. Când sarcina sodată filtrată la nivelul glomerulului este importantă, rezultă:

- creşterea presiunii hidrostatice intratubulare şi diminuarea presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare;
- creşterea presiunii oncotice în capilarele peritubulare (presiunea oncotică intratubulară fiind cvasi-nulă, deoarece proteinele nu filtrează);
- consecinţa este creşterea reabsorbţiei tubulare de sodiu.

Factori hormonali: există o balanţă hormonală între hormonii antinatriuretici, activaţi de hipovolemie şi hormonii natriuretici a căror producţie este favorizată de hipervolemie.

Hormoni antinatriuretici:

- *Sistemul renină - angiotensină - aldosteron (SRAA). Renina* este o enzimă formată şi eliberată de celulele granulare ale glomusului (componentă a aparatului juxta-glomerular) (vezi figura 1 din cap. 1). Renina catalizează transformarea angiotensinogenului (proteină sintetizată de ficat) în angiotensină I, un decapeptid care, la rândul său, va fi convertit de către enzima de conversie a angiotensinei în angiotensina II, biologic activă. Eliberarea reninei este controlată de:
  - *macula densa* (componentă a aparatului juxta-glomerular) este reprezentată de un grup de celule din tubul distal care vin în contact cu glomerulul la polul său vascular. O scădere a concentraţiei de NaCl la nivelul maculei densa (normal concentraţia de NaCl în acest loc este 30-40 mEq/l) stimulează puternic secreţia de renină, în timp ce o creştere a acesteia inhibă secreţia de renină. Concentraţia de NaCl variază proporţional cu rata fluxului fluidului tubular. O rată a fluxului crescută este întâlnită în stările cu exces de sodiu, iar un flux scăzut este prezent în depleţia de Na;
  - *baroreceptorii* din peretele arteriolei aferente mediază secreţia de renină ca răspuns la modificările de presiune şi întindere, de la acest nivel. Scăderea presiunii arteriale stimulează secreţia de renină;
  - *stimularea ß adrenergică* (creşterea activităţii simpatice sau a nivelului catecolaminelor circulante) stimulează eliberarea de renină prin intermediul receptorilor ß adrenergici de la nivelul aparatului juxta-glomerular.
- *Angiotensina II (Ang II)* promovează retenţia de sare prin efecte directe şi indirecte. Ea stimulează direct reabsorbţia de sodiu în tubul proximal (prin stimularea schimbului Na^+/H^+) şi, deoarece este un puternic vasoconstrictor renal, Ang II poate reduce rata filtrării glomerulare, reducând presiunea în capilarul glomerular sau reducând fluxul plasmatic. Indirect afectează balanţa sodată prin stimularea producţiei şi eliberării de aldosteron din zona glomerulară a glandei suprarenale. Aldosteronul induce o reabsorbţie sodată (şi secreţie de K^+) la nivelul tubului contort distal şi a canalului colector.
- *Vasopresina* sau hormonul antidiuretic este reglată în primul rând de osmolaritatea fluidelor din organism, însă nivelul vasopresinei creşte şi în stările de depleţie de volum. Aceasta favorizează retenţia de apă şi refacerea volumului fluidelor corpului. În plus faţă de acţiunea sa asupra reabsorbţiei hidrice, acest hormon

creşte şi reabsorbţia sodată la nivelul ansei Henle şi a canalului colector.

Hormoni natriuretici:

- *Factorul natriuretic atrial* este un peptid sintetizat de miocitele atriale şi eliberat ca răspuns la distensia atrială. Are efect de creştere a natriurezei prin acţiunea vasodilatatoare pe arteriola aferentă cu creşterea DFG şi a sarcinii sodate filtrate; are acţiune inhibitoare directă asupra reabsorbţiei sodate în tubul proximal şi tubul colector medular. Are efect inhibitor asupra eliberării de renină, ADH şi aldosteron.
- *Prostaglandinele şi bradikininele* au acţiune vasodilatatoare renală şi induc excreţia de sodiu şi apă. PGE_2 cresc excreţia de sodiu prin creşterea cantităţii de sodiu filtrate şi inhibiţia transportului de sodiu în porţiunea ascendentă a ansei Henle şi la nivelul tubului colector. PGE_2 cresc excreţia de apă prin antagonizarea ADH.

Sistemul nervos simpatic, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, peptidul natriuretic atrial şi vasopresina reprezintă cele patru sisteme principale reglatorii care îşi adaptează activitatea lor ca răspuns la modificările volumului fluidelor din organism. Aceste schimbări în activitatea lor mediază efectele volumului fluidelor asupra excreţiei urinare de sodiu.

4.1.3. Osmolaritate/osmolalitate şi tonicitate

Osmolalitatea este determinată de concentraţia totală de solviţi într-un compartiment lichidian. Osmolalitatea se exprima prin numărul de osmoli pe kg de apa, iar osmolaritatea se raporteaza la litru de apa. Principalii solviţi ai fluidului extracelular sunt sodiul, glucoza şi ureea. Osmolalitatea este identică în sectoarele intra şi extracelulare: 290 ± 5 mOsmol/kg apă; în sectorul extracelular sodiul reprezintă elementul esenţial de osmolalitate eficace care joacă rol în transferurile interne de apă. În situaţie normală, ureea (16 mOsm/g) şi glucoza (5 mOsm/g), deşi sunt incluse în măsurarea osmolalităţii globale, nu au rol în transferul de apă, aceste două substanţe trecând liber prin membrana celulară. Glucoza este preluată de celule prin transport activ; în condiţiile de captare celulară deficitară (deficienţa de insulină), aceasta devine un solvit extracelular efectiv.

Osmolaritatea serică poate fi măsurată direct (punctul de îngheţ) sau calculată după formula:

Osm (calc) = 2 x (conc sodiu) + (conc glucoză)/18 + (urea nitrogen din sânge)/2,8

Concentraţia de sodiu este exprimată în mEq/l, iar glucoza şi ureea în mg/dl. Cantitativ, concentraţia de sodiu are cea mai importantă contribuţie în osmolaritatea serică.

Osmolalitatea totală a plasmei nu este totdeauna echivalentă cu osmolalitatea "efectivă", deoarece aceasta din urmă este în funcţie de proprietăţile de

permeabilitate relativă a membranelor care separă compartimentele intra şi extracelulare. Solviţii care nu pot traversa liber membranele celulare (Na, manitol) sunt restricţionaţi în compartimentul extracelular şi sunt solviţi eficienţi deoarece crează un gradient de presiune osmotică prin membranele celulare ducând la mişcarea osmotică a apei din compartimentul intracelular în cel extracelular. Solviţii care traversează membranele celulare (uree, etanol, metanol) sunt solviţi ineficienţi deoarece un gradient de presiune osmotică care să antreneze mişcarea apei.

Anomaliile în concentraţia de sodiu reflectă perturbări în reglarea cantităţii de apă din compartimentul extracelular.

Tonicitatea se referă la efectul combinat al tuturor solviţilor de a genera o forţă osmotică (*osmotic driving force*) care cauzează mişcarea apei dintr-un compartiment în altul. Pentru a creşte tonicitatea fluidului extracelular, un solvit trebuie să fie limitat la compartimentul lichidian extracelular. Aceasta înseamnă că solvitul este incapabil să treacă din compartimentul extracelular în cel intracelular, crescând astfel presiunea osmotică şi translocând apa spre compartimentul extracelular. Apa se mişcă din compartimentul intracelular în cel extracelular pentru stabilirea unui echilibru osmotic. Solviţii capabili să cauzeze asemenea mişcări ale apei sunt: sodiul, glucoza, manitolul şi sorbitolul, fiind numiţi "osmoli eficace".

Sodiul rămâne în cea mai mare parte în spaţiul extracelular deoarece este pompat în afara celulei de către Na-K-ATP–aza, astfel că adăugarea de sodiu la fluidul extracelular produce ieşirea apei din celulă ducând la reducerea volumului celulei. Astfel, *sodiul este un osmol eficace* deoarece este capabil să determine mişcarea eficace a apei.

Concentraţia sodiului extracelular este determinantul principal al tonicităţii plasmatice. Când tonicitatea creşte, înseamnă că şi concentraţia sodiului extracelular a crescut. Hipertonicitatea este principalul stimul pentru sete şi pentru eliberarea hormonului antidiuretic, factori importanţi în reglarea apei totale din organism. Când concentraţia de sodiu creşte, sunt stimulate setea (ducând la aport de apă) şi eliberarea de ADH (ducând la retenţia de apă de către rinichi). O concentraţie crescută de sodiu ne informează că este prea puţină apă faţă de sodiu.

Glucoza este un osmol eficace, dar glucoza nu are o contribuţie importantă la osmolalitatea serică sau tonicitate în circumstanţe normale deoarece este asimilată în celule în prezenţa insulinei. În diabetul zaharat necontrolat, glucoza devine osmotic activă, o concentraţie plasmatică mult crescută poate duce la o hipertonicitate importantă, cu mişcarea apei în spaţiul extracelular, susceptibilă de a genera hiponatremie în absenţa insulinei. Ureea, osmol inactiv, poate avea acelaşi comportament când aceasta este eliminată rapid din compartimentul plasmatic în cursul epurării extrarenale. Ureea contribuie la osmolalitate, dar ea străbate cu uşurinţă membranele celulare şi se distribuie astfel în apa din întreg organismul. Nu există un gradient de concentraţie al ureei între compartimente şi, în consecinţă, ea nu contribuie la mişcarea apei şi deshidratarea celulară.

Controlul tonicităţii determină starea normală de hidratare celulară şi deci volumul celular. Celulele creierului sunt implicate în mod particular în acest fenomen. Majoritatea simptomelor şi semnelor importante ale tonicităţii anormale sunt datorate *edemului cerebral*, ca răspuns la hiponatremie, sau *ratatinării*, ca răspuns la hipernatremie.

Dacă se produce o scădere bruscă în tonicitatea fluidului compartimentului

extracelular, apa va intra în compartimentul intracelular, ducând la edem celular. Invers, o creştere rapidă în tonicitatea extracelulară duce la ieşirea apei din celulele creierului şi deshidratarea creierului.

Pentru a păstra tonicitatea constantă (concentraţia de sodiu) a fluidului compartimentului extracelular, sunt necesare:

- un debit adecvat al filtrării glomerulare (DFG);
- o ofertă corespunzătoare de filtrat glomerular spre segmentele de concentraţie şi diluţie a ansei Henle şi nefronului distal;
- mecanisme tubulare de concentraţie şi diluţie intacte;
- un răspuns adecvat al rinichiului la ADH.

4.1.3.1. Gaura osmolală (G. osm.)

Gaura osmolală se defineşte prin diferenţa dintre osmolalitatea măsurată (prin crioscopie) şi osmolalitatea calculată.

G.Osm. = Osm. (măsurată) – Osm. (calculată)

Valori >10 mOsm/l sunt anormale şi sugerează prezenţa unei substanţe exogene. Determinarea unei creşteri semnificative a găurii osmolale poate fi utilă în cazul prezenţei unor compuşi exogeni care nu intră în calcul, dar sunt măsuraţi de laborator ca substanţe osmotic active. Sodiul, glucoza şi ureea nu cresc gaura osmolară deoarece ele afectează atât osmolalitatea calculată cât şi cea măsurată.

4.1.3.2. Hormonul antidiuretic (ADH)

Hormonul antidiuretic este produs la nivelul neuronilor nucleilor supraoptici şi paraventriculari din hipotalamus şi apoi stocat şi eliberat din granulele terminaţiilor nervoase localizate în hipofiza posterioară. Cea mai importantă funcţie a ADH este reglarea permeabilităţii pentru apă a porţiunilor distale ale nefronului, în particular a tubului colector.

ADH este cel mai important factor care intervine în concentrarea sau diluţia urinii. Secreţia de ADH este declanşată prin creşterea (chiar minimă) a osmolalităţii plasmatice. ADH creşte permeabilitatea tubului colector renal la apă şi permite apei să se deplaseze după gradientul de concentraţie şi să fie reabsorbită în interstiţiul medular hipertonic. Ca urmare se reţine apa şi scade osmolalitatea fluidului extracelular. Modificări de numai câţiva mOsmol/l vor stimula osmoreceptorii hipotalamici determinând eliberarea de ADH. Osmolalitatea urinară poate ajunge la 1200 mOsmol/l, când ADH este prezent, şi poate coborî până la 50 mOsmol/l când ADH este absent. Unii *stimuli nonosmotici* pot cauza secreţie de ADH, chiar dacă osmolaritatea extracelulară nu este crescută. *Depleţia importantă de volum* a compartimentului extracelular, *greaţa şi narcoticele* pot stimula secreţia de ADH. Unele tulburări clinice (*durerea*) pot stimula fie secreţia de ADH, fie acţiunea acestuia asupra tubului colector.

Sindromul clinic determinat de eliberarea sau creşterea acţiunii ADH prin

stimuli nonosmotici este caracterizat prin retenție patologică de apă și hiponatremie (SIADH: sindromul secreției inadecvate de ADH) (vezi "*Hiponatremia*").

Absența sau deficiența ADH poate duce la incapacitatea rinichiului de a concentra adecvat urina. Acest defect de concentrare poate duce la pierderi renale excesive de apă și hipernatremie. Acest sindrom este denumit *diabet insipid central* (vezi subcapitolul "*Deshidratarea intracelulară*").

4.2. DESHIDRATAREA INTRACELULARĂ

Deshidratarea intracelulară (DIC) este definită prin diminuarea volumului intracelular datorită unui bilanț hidric negativ în raport cu o hiperosmolalitate plasmatică (>300 mOsm/kg). Această creștere de osmolalitate antrenează o mișcare a apei din celule spre sectorul extracelular. Traducerea biologică este de obicei *hipernatremia*. Osmolalitatea plasmatică poate fi estimată prin formula:

$$P_{osm} = (Na^+ \times 2) + \text{glicemie (mmol/l)} = (140 \times 2) + 5 = 285 \text{ mOsm/kg de apă.}$$

Această tulburare este mai rară, deoarece, pentru a se dezvolta, implică o perturbare a centrului setei sau imposibilitatea de acces la o sursă de apă.

O deshidratare celulară în absența hipernatremiei poate surveni în caz de prezență în plasmă de substanțe osmotic active: *exogene* (medicamente sau toxice) sau *endogene* (hiperglicemie).

Deshidratarea celulară poate fi pură (cu volum extracelular normal) sau asociată unei deshidratări extracelulare (deshidratare globală) sau unei hiperhidratări extracelulare.

4.2.1. Cauzele deshidratării intracelulare

4.2.1.1. Deshidratarea intracelulară cu hipernatremie poate fi consecința pierderilor de apă necompensate, de diferite cauze:

- prin pierderi *cutanate* (arsuri, expuneri la temperaturi excesive), sau pierderi *respiratorii* (polipnee, hiperventilație prelungită); în aceste situații răspunsul renal este normal, fără poliurie, U/P osmol >1;
- pierderi *renale*: poliurie hipotonă (U/P osmol < 1), poliurie osmotică (diabet zaharat, manitol), diabet insipid (central determinat de absența completă sau parțială de secreție de ADH) și diabet nefrogenic (caracterizat prin răspuns renal la ADH diminuat sau absent);
- pierderi *digestive*: absența poliuriei (U/P osmol >1), diaree osmotică infecțioasă, diaree indusă de lactuloză.

4.2.1.2. Deshidratare intracelulară fără hipernatremie

Prezența anormală în plasmă a unui solvit altul decât sodiu, osmotic activ și cu greutate moleculara (GM) joasă, poate genera deshidratare intracelulară fără

hipernatremie. Este prezentă *gaura osmolară* care se defineşte prin diferența dintre osmolaritatea măsurată şi cea calculată. Solviții pot fi: glucoza, manitolul, etilen glicolul. Când solvitul difuzează liber în celule (etanol, uree), acesta este osmotic inactiv şi nu va antrena nici o tulburare de hidratare intracelulară.

4.2.2. Fiziopatologie

Bilanțul apei este echilibrat, adică intrările (apa de băut, apa din alimente, apa rezultată din oxidarea intracelulară) sunt echivalente cu ieşirile (renale precis reglate, cutanate, respiratorii şi digestive). Setea reglează intrările, iar rinichiul asigură reglarea eliminărilor renale pentru menținerea constantă a osmolalității intra sau extracelulare.

Hormonul antidiuretic (ADH) este un hormon polipeptidic secretat la nivelul nucleilor paraventriculari şi supraoptici din hipotalamus şi transportat în hipofiza posterioară. Hormonul acționează la nivelul celulelor principale ale canalului colector, pe receptorii specifici V2, determinând creşterea permeabilității canalelor de apă (prin inserția aquaporinelor 2 la nivelul membranei apicale a celulelor principale). Apa este reabsorbită pasiv în funcție de gradientul cortico-papilar. Secreția de ADH este reglată în principal de variațiile de osmolalitate plasmatică (de ordinul a 1%) şi a volumului plasmatic (între 10-15%). Când ADH nu este secretat sau când este ineficace, senzația de sete împiedică survenirea unui bilanț de apă negativ. În clinică situațiile de deshidratare celulară nu survin decât când setea este inoperantă (nou născuți, subiecți comatoşi, postoperator, bătrâni, unele boli mintale).

În consecință, un bilanț negativ pentru apă şi o hiperosmolalitate, se întâlnesc în:

- *pierderi de apă extrarenală* cutanată sau respiratorie *necompensate;*
- *pierderi de apă la nivel renal* prin absența secreției de ADH sau absența sensibilității renale la ADH;
- anomalii ale centrilor setei sau osmoreceptorilor hipotalamici.

4.2.3. Diagnostic

Semnele clinice sunt mai severe dacă instalarea *hipernatremiei* a fost brutală şi sunt aproape absente când natremia este inferioară valorii de 160 mmol/l. Predomină semnele neurologice: iritabilitate, confuzie, stupoare, crize epileptice, comă. Uneori pot apărea semne de focalizare. Acestea sunt datorate hemoragiilor sau trombozelor intracerebrale şi pot lăsa sechele definitive după corecția hipernatremiei. Uneori apare febra de origine centrală, iar atunci când se poate exprima, există senzația de sete intensă. Se notează de asemenea uscăciunea mucoaselor, în particular mucoasa jugală. În cele de cauză renală apare *sidromul poliuro-polidipsic*. Se notează pierderea în greutate, de obicei moderată.

Semnele biologice se caracterizează prin osmolalitate plasmatică crescută (> 300 mOsm/kg apă), hipernatremie (Na^+ >145 mmol/l).

Diagnosticul etiologic

Necesită elucidarea a două aspecte etiologice: hipernatremia şi sindromul poliuro-polidipsic.

Evaluarea hipernatremiei se face prin examenul clinic (starea compartimentului extracelular) şi biologic (bilanţul apei şi al sodiului) prin natremie şi natriureză:

- în caz de *deshidratare globală* intra şi extracelulară (deficit de sodiu şi apă cu deficitul de apă mai pronunţat decât deficitul de sodiu), măsurarea natriurezei permite precizarea originii renale sau extrarenale a pierderii de Na. Pierderile sunt considerate extrarenale când Na urinar <10 mmol/l şi apar după transpiraţii excesive, gastro-enterite. Sursa pierderilor de apă şi sodiu este renală când Na din urină este >50 mmol/l. Această situaţie o întâlnim în: alimentaţie parenterală prost condusă, sindrom de ridicare a obstacolului renal (litiază renală), coma hiperosmolară a diabeticului.
- în caz de *deshidratare intracelulară izolată* (sector extracelular normal), trebuie analizat contextul clinic, pentru a aprecia dacă pierderile de apă sunt de origine renală sau extrarenală. Măsurarea diurezei este utilă diagnosticului. În caz de pierderi renale de apă cauza poate fi diabetul insipid central sau diabet nefrogenic. Pierderile de apă pot fi la nivel pulmonar în caz de ventilaţie artificială, traheotomie.
- în caz de *hiperhidratare extracelulară asociată cu deshidratare intracelulară* (exces de sodiu şi apă cu exces de sodiu superior celui de apă) trebuie căutată o cauză iatrogenă: aport excesiv de NaCl, manitol.

Evaluarea sindromului poliuro-polidipsic: determinarea osmolităţii urinare.

- osmolalitate urinară crescută (>300 mmol/l): poliurie *osmotică*. Se va cerceta glucozuria, glicemia şi ureea plasmatică.
- osmolalitate urinară scăzută (< 300 mmol/l, frecvent < 100 mmol/l): poliurie *insipidă*.

Afirmarea diagnosticului de diabet insipid impune probe specializate:

- *testul de restricţie hidrică timp de 12-18 ore*: restricţia hidrică induce hiperosmolaritate care va stimula secreţia de ADH. Sunt urmăriţi parametrii clinici şi biologici: greutate, diureză, natremie, osmolaritate plasmatică şi urinară. Proba se întrerupe când osmolalitatea urinară atinge un platou sau când osmolalitatea plasmatică atinge 320 mosmol/kg, ceea ce corespunde unei stimulări maximale a ADH-ului endogen.
- *injecţia de ddAVP (Minirin®)*: în caz de *diabet insipid nefrogen complet,* osmolalitatea urinară nu se modifică pe durata probei. Dacă *tulburarea este parţială*, osmolalitatea urinară creşte mai puţin decât la subiectul normal, dar nu se modifică după injecţia de ADH endogen (Minirin®). În caz de *diabet insipid central complet,* osmolalitatea urinară creşte doar după injecţia de ADH endogen, iar dacă diabetul insipid este *parţial,* osmolalitatea urinară creşte mai puţin decât la subiectul normal şi creşte mai mult după injecţia de ADH endogen.

Cauzele diabetului insipid central

- traumatism hipofizar;
- post chirurgical: chirurgia adenoamelor hipofizare;
- ischemic;
- neoplazic: craniofaringiom, pinealom, metastaze;
- granulom hipofizar: sarcoidoză, histiocitoză;
- infecţioasă: encefalită, meningită;
- idiopatică.

Cauzele diabetului insipid nefrogenic

- medicamentos: litium, demeclociclină, amfotericină B;
- insuficienţă renală: nefropatie interstiţială, amiloidoză, sindrom Sjögren, nefrocalcinoză;
- alterarea gradientului cortico-papilar: sindromul ridicării obstacolului, tratamente diuretice;
- metabolic: hipercalcemie, hipokaliemie;
- ereditar: legat de cromozomul X.

4.2.4. Tratamentul deshidratării intracelulare

Tratamentul va fi *etiologic* (atunci când este posibil: oprirea unui medicament probabil incriminat, tratamentul diabetului zaharat; aceste măsuri au şi un caracter preventiv, mai ales la pacienţii care nu au acces liber la apă) şi *simptomatic*. În caz de *hipernatremie acută* simptomatică natremia poate fi scăzută prudent cu 1 mmol/l/h până la valoarea de 145 mmol/l (nu mai mult de 12 mmol/l pe zi pentru a nu induce edem cerebral). Dacă hipernatremia este veche, viteza de corecţie nu trebuie să depăşească 10 mmol/l pe zi pentru a nu induce edem cerebral şi convulsii.

Cantitatea de apă administrată se calculează după formula:

$$\textit{Deficitul de apă} = 60\% \times G \times [(\textit{natremia}/140) - 1]$$

Apa poate fi administrată:

- apă pură pe cale orală sau pe sondă gastrică;
- soluţie glucozată 5% sau 2,5% pe cale intravenoasă;
- soluţie de NaCl hipoosmolară 4,5%.

Tratamentul va fi adaptat în funcţie de starea de conştienţă a pacientului şi de starea de hidratare a compartimentului extracelular. În caz de deshidratare globală cu colaps cardio-vascular, trebuie corectată volemia, prin aport de soluţii macromoleculare (albumină, hidroxietil amidon) până la stabilizare hemodinamică şi apoi, soluţie salină hipotonică de 4,5% sau 9%. În caz de deshidratare intracelulară pură trebuie administrat apă pură pe cale orală. În hiperhidratarea extracelulară asociată (erori iatrogene) este indicată corectarea cauzei, diuretice şi apă pură.

În diabetul insipid central se recomandă tratamentul de supleere cu desmopresină

(Minirin®), analog sintetic de vasopresină, administrat parenteral sau sub formă de spray nasal. În diabetul nefrogenic se va trata cauza atunci când este posibil (întreruperea unui medicament, tratamentul unei hipercalcemii, a unei hipokaliemii). În diabetul nefrogenic se pot tenta diuretice tiazidice: deplеția volemică pe care o induc stimulează reabsorbția hidrosodată prin tubii proximali, ceea ce limitează debitul hidric tubular distal (loc de reabsorbție hidrică, ADH dependentă). AINS sunt uneori eficace în diabetul incomplet nefrogenic (inhibiția sintezei de prostaglandine favorizează acțiunea ADH). Dacă tratamentul etiologic nu este posibil, se recomandă accesul liber la apă (pentru transformarea hipernatremiei în sindrom poliuro-polidipsic), regim desodat, uneori şi tratament diuretic. Se urmăreşte crearea unei contracții volemice, care va antrena creşterea reabsorbției hidrosodate la nivelul tubului contort proximal, diminuând oferta de apă şi sare în segmentele distale şi poliuria.

4.3. DESHIDRATAREA EXTRACELULARĂ

Deshidratarea extracelulară (DEC) este definită prin diminuarea volumului compartimentului extracelular (sub 20% din greutatea corporală), pe seama celor două sectoare: vascular şi interstițial. Se produc pierderi iso-osmotice de sodiu şi apă, iar bilanțul sodat este negativ. Dacă DEC este pură, osmolalitatea EC este normală (285 mosmol/kg) şi volumul sectorului intracelular este neschimbat (natremia este normală).

4.3.1. Cauzele deshidratării extracelulare

Pierderile izoosmotice de sodiu se pot produce la nivel: extrarenal, renal sau în al treilea spațiu.

4.3.1.1. Pierderile extrarenale (natriureza adaptată <20 mmol/24h) pot fi:

- *digestive*: vărsături prelungite, diaree severă, aspirații digestive necompensate, fistule digestive, abuz de laxative;
- *cutanate*: transpirații importante (febră prelungită, exercițiu fizic intens), exsudație cutanată (arsuri întinse, dermatoză buloasă difuză), anomalie calitativă a transpirației (mucoviscidoză).

4.3.1.2. Pierderile renale (natriureză neadaptată >20 mmol/24h). Pot fi datorate următoarelor anomalii:

- *maladie renală intrinsecă*: nefropatie interstițială cronică - polichistoză renală, nefronoftizie, pielonefrită cronică, BCR terminală cu ocazia unui regim desodat, sindromul ridicării obstacolului;
- *maladie extrarenală*: poliurie osmotică- diabet zaharat decompensat, perfuzie cu manitol, hipercalcemie, utilizarea diureticelor, insuficiența suprarenală acută.

4.3.1.3. Pierderi în al treilea sector, fenomen observat în peritonite, pancreatite acute, ocluzii intestinale şi rabdomiolize traumatice.

4.3.2. Fiziopatologie

Pierderea de sodiu şi apă în cantitate izoosmotică antrenează o diminuare a volumului compartimentului extracelular fără modificări de osmolalitate şi deci fără modificări de volum intracelular. Osmolalitatea plasmatică şi natremia sunt normale.

4.3.3. Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe examenul clinic.

4.3.3.1. Semne clinice:

Afectarea sectorului vascular:

- hipotensiune arterială ortostatică, apoi de decubit;
- tahicardie compensatorie reflexă;
- şoc hipovolemic când pierderile lichidiene sunt peste 30%;
- aplatizarea venelor superficiale;
- scăderea presiunii venoase centrale;
- oligurie cu urini concentrate în caz de răspuns renal adaptat la hipovolemie (nu se observă decât atunci când pierderea sodată este de origine extrarenală).

Afectarea sectorului interstiţial:

- pierdere în greutate, în general moderată;
- semnul pliului cutanat: acest semn este interpretat prin lipsă la copil şi la obezi, şi prin exces la pacienţii vârstnici şi denutriţi a căror elasticitate este diminuată;
- uscăciunea pielii în axile;
- sete: frecventă, dar mai puţin marcată comparativ cu deshidratările intracelulare.

4.3.3.2. Semne biologice:

Nu există un marker biologic care să aprecieze direct starea de depleţie a sectorului interstiţial. Semnele biologice dovedesc o contracţie a sectorului vascular (hemoconcentraţie):

- creşterea proteinelor (>75g/l);
- creşterea hematocritului (>50%) (exceptând situaţiile de hemoragie);
- hipoperfuzia renală, secundară hipovolemiei, conduce la apariţia unei insuficienţe renale funcţionale cu:
  - creşterea creatininei, ureei, uricemiei;
  - natriureză scăzută (UNa <20 mmol/24h) în caz de DEC de cauză extrarenală;
  - alcaloză metabolică „de contracţie".

Semnele biologice ale deshidratării extracelulare reflectă contracţia sectorului plasmatic; nu sunt semne biologice care să reflecte contracţia sectorului interstiţial.

4.3.3.3. Diagnostic etiologic

Se bazează pe analiza contextului, examenul clinic şi măsurarea natriurezei care permite stabilirea originii renală sau extrarenală a pierderilor sodate.

- Pierderi sodate extrarenale:
  - oligurie (diureză sub 400 ml/24h);
  - natriureză scăzută (UNa <20 mmol/24h);
  - urini concentrate: a) raportul uree U/P > 10; b) raportul creatinină U/P>40; c) osmolalitate urinară >500 mosmol/kg.
- Pierderi sodate renale:
  - diureză normală sau crescută (diureză >1000 ml/24h);
  - natriureză crescută (UNa >20 mmol/24h);
  - urini neconcentrate: a) raport uree U/P <10; b) raport creatinina U/P <20.

4.3.4. Tratament

Urmăreşte două obiective: corectarea cauzei şi tratamentul simptomatic.

În caz de hipovolemie severă cu colaps hemodinamic, utilizarea de soluţii macromoleculare de umplere (transfuzii în caz de hemoragie, hidroxietilamidon sau gelatine fluide) permit creşterea rapidă a volumului sectorului plasmatic. Utilizarea acestor soluţii nu corijează deficitul de sodiu. Este necesar aport de sare după ameliorarea stării hemodinamice.

4.3.4.1. Corecţia simptomatică a deshidratării extracelulare se bazează pe aportul de NaCl:

- pe cale orală prin creşterea aportului de sare de masă sub formă de supe sărate completat cu aport de tablete de NaCl;
- pe cale parenterală intravenoasă: aportul sodat trebuie să fie izotonic sub formă de soluţie salină 9 g/l NaCl. Utilizarea bicarbonatului de sodiu izotonic 14‰ este rezervată situaţiilor de acidoză asociată.

Cantitatea de sodiu de administrat poate fi estimată aproximativ prin pierderea în greutate (1kg greutate este egal cu aproximativ 1 l soluţie salină 9 g/l). Viteza de administrare este variabilă, în general 1-2 l în primele şase ore, şi trebuie adaptată la funcţia miocardică şi strict supravegheaţi parametrii clinici (presiune arterială, puls, diureză, auscultaţie pulmonară). La aportul zilnic de 1,5 l se adaugă 300 cc pentru fiecare grad de temperatură peste 37°C.

Deficitul EC poate fi apreciat prin formula:

Pierderea în G = 20% G actuală x [(Ht actual/0,45) -1]

4.3.4.2. Tratament etiologic

Se instituie imediat după tratamentul simptomatic. Este vorba de oprirea tratamentului diuretic, instituirea tratamentului cu mineralocorticoizi, a insulinoterapiei, tratament de încetinire a tranzitului, corecţia unei hipercalcemii.

4.3.4.3. Tratamentul profilactic

Se impune respectarea următoarelor reguli:

- utilizarea prudentă a diureticelor la pacienţii vârstnici;
- menţinerea unui regim normosodat în caz de nefropatie interstiţială cronică şi în cursul insuficienţei suprarenale cronice, în absenţa insuficienţei cardiace.

4.4. HIPERHIDRATAREA EXTRACELULARĂ

Se defineşte prin creşterea volumului compartimentului extracelular, în particular a sectorului interstiţial, care se traduce prin edeme generalizate. Se produce o retenţie izo-osmotică de sodiu şi apă şi traduce un bilanţ sodat pozitiv.

4.4.1. Cauzele hiperhidratării extracelulare:

- Cele mai frecvente cauze sunt: insuficienţa cardiacă, ciroza ascitogenă, sindromul nefrotic;
- Anumite boli renale primitive: glomerulonefrite acute, insuficienţa renală acută şi cronică (diminuarea cantităţii de sodiu filtrate) când regimul alimentar este prea bogat în sare;
- Cauze diverse:
  - hipoproteinemii secundare denutriţiei sau enteropatiilor exsudative;
  - vasodilataţie periferică excesivă: fistulă arterio-venoasă, maladia Paget, sarcina, tratamente vasodilatatoare.

4.4.2. Fiziopatologie

Mişcările de apă şi sodiu, de o parte şi de alta a peretelui capilar, se desfăşoară după *legea Starling*. În producerea edemelor generalizate pot interveni mai multe mecanisme:

- Diminuarea presiunii oncotice intracapilare: în acest caz, volumul sectorului plasmatic este puţin sau deloc crescut. Este cazul hipoproteinemiilor severe secundare: unei insuficienţe de sinteză (insuficienţă hepatocelulară), de aport (caşexie) sau pierderii digestive sau renale. Trecerea apei şi sodiului spre sectorul interstiţial antrenează o hipovolemie eficace responsabilă de o reabsorbţie crescută de sodiu prin rinichi.
- Creşterea presiunii hidrostatice intracapilare: în acest caz, cele două sectoare, interstiţial şi plasmatic, sunt crescute de volum. Această creştere poate fi explicată prin insuficienţă cardiacă sau o retenţie de sare de origine primitiv renală.
- Mecanisme combinate: în caz de insuficienţă cardiacă congestivă, hipovolemia eficace indusă prin diminuarea volumului de ejecţie sistolică antrenează o retenţie renală de sodiu având drept scop majorarea volumului de ejecţie. În caz de ciroză, edemele sunt consecinţa unui obstacol venos post-sinusoidal pe de o parte,

şi o vasodilatație splahnică responsabilă de hipovolemia eficace pe de altă parte.

4.4.3. Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este esențialmente clinic.

Creşterea rapidă a volumului sectorului vascular poate avea consecințe clinice potențial grave (edem pulmonar acut - EPA). Creşterea volumului sectorului interstițial se traduce prin formarea progresivă de edeme.

4.4.3.1. Semnele de hiperhidratare EC comportă:

- edeme periferice generalizate, declive, albe, moi, indolore, cu semnul godeului. Aceste edeme pot interesa şi seroasele (revărsat pericardic, pleural, ascită) şi sectorul interstițial pulmonar (EPA);
- semne de umplere a sectorului vascular care asociază o creştere a presiunii arteriale şi un tablou de edem acut al plămânului;
- câştig în greutate.

4.4.3.2. Semnele biologice sunt sărace deoarece semnele de hemodiluție (hematocrit scăzut, hipoproteinemie) sunt inconstante şi nici un semn biologic nu reflectă volumul sectorului interstițial.

Diagnosticul etiologic este în general simplu. El se pune pe analiza contextului şi datele examenului clinic.

4.4.4. Tratament

Tratamentul simptomatic constă în inducerea unui bilanț sodat negativ cu un regim alimentar desodat (< 2g/24h), cu eficacitate lentă, asociat cu o reducere moderată a aporturilor hidrice. Repausul la pat (diminuarea hiperaldosteronismului) poate fi util în caz de sindrom edematos important şi adesea este necesară utilizarea de diuretice cu acțiune rapidă. Se folosesc:

- ***Diuretice de ansă*** (furosemid, bumetanid) care acționează la nivelul ramurei ascendente Henle inhibând co-transportul apical Na^+ K^+ $2Cl^-$. Acțiunea lor este rapidă (1-4 minute pe cale iv, în jur de 30 min po), durează 4-6 ore, mai prelungită în caz de insuficiență renală şi este proporțională cu doza utilizată.
- ***Diuretice tiazidice*** (hidroclorotiazida) care acționează pe tubul contort distal inhibând co-transportul Na^+Cl^-. Ele sunt mai puțin eficace decât diureticele de ansă, dar au o durată de acțiune mai lungă.
- ***Diureticele „economizatoare de potasiu"***: *amiloridul*, inhibitor al canalului de sodiu apical al celulei principale, şi *antialdosteronicele* de tip spironolactonă pot fi utilizate în asociere cu diureticele precedente în caz de edeme rezistente.

Este necesară supravegherea clinică cu urmărirea scăderii în greutate. În caz de edeme refractare trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- posologia diureticului insuficientă;

- nerespectarea regimului hiposodat;
- forma galenică necorespunzătoare a diureticului (absența formei retard);
- absorbție proastă a diureticului;
- durata de acțiune a diureticului prea scurtă.

Tratamentul factorilor fiziopatologici ai edemelor depinde de etiologia în cauză. În cazurile în care retenția renală de sodiu este secundară, obiectivul este restabilirea unei volemii eficace normale: creşterea debitului cardiac în cursul insuficienței cardiace congestive, şunt porto-cav în ascita ciroticilor, perfuzie de macromolecule (albumină) înaintea injecției de diuretice în cursul edemelor nefrotice rezistente. În insuficiența cardiacă evoluată se poate recurge la hemodiafiltrare.

4.5. HIPONATREMIA

Hiponatremia este o tulburare decelată frecvent în ionogramele plasmatice efectuate de rutină în practica spitalicească. Aceasta reflectă o perturbare în mecanismele homeostatice, caracterizată printr-un exces de apă totală în organism în raport cu sodiul total. Incidența hiponatremiei printre pacienții spitalizați variază între 15 şi 22 %.

4.5.1. Definiţie

Hiponatremia este definită printr-o concentrație a sodiului plasmatic mai mică de 135 mEq/l; tulburarea devine manifestă clinic la valori sub 130 mEq/l. În majoritatea cazurilor hiponatremia este cauzată de o insuficientă excreție renală de apă, în prezența aportului continuu de apă. Hiponatremia cu hipoosmolalitate plasmatică <280 mOsmol/Kg apă este asociată cu hiperhidratare celulară, ca urmare a deplasării apei din sectorul extracelular spre celule. Dacă hiponatremia se dezvoltă rapid, apar simptome severe cauzate de edemul cerebral (letargie, comă, convulsii). Dacă instalarea se face lent, în câteva zile, pacientul poate fi asimptomatic. Un pacient cu hiponatremie severă simptomatică impune terapie de urgență, în timp ce pacientul asimptomatic poate fi tratat gradat.

Hiponatremia şi hipoosmolalitatea sunt obişnuit **sinonime**, exceptând următoarele situații:

- ***hiperproteinemiile importante*** (mielom, maladia Waldenstrom) sau marile **hiperlipidemii**. Normal, volumul de apă plasmatică este 93%, restul fiind ocupat de grăsimi şi proteine. În hiperproteinemii şi hiperlipidemii apa plasmatică este redusă, lipidele şi proteinele ocupând o parte mai importantă din volumul plasmatic (1 ml/1 g proteine). Concentrația de sodiu în apa plasmatică este nemodificată, dar este redusă dacă este măsurată în volumul total de plasmă. Metodele actuale de deteminare a ionogramelor oferă informații reale datorită utilizării electrozilor specifici pentru sodiu.
- ***hiponatremia izoosmotică*** poate fi produsă prin adiția în spațiul extracelular

a unui fluid izotonic, dar fără sodiu. Această situație se întâlnește când se folosesc soluții de spălare cu glicină sau sorbitol în timpul TUR-P (rezecție transuretrală de prostată).

- ***hiperglicemiile instalate brusc și netratate, sau după administrarea de manitol.*** Creșterea osmolalității plasmatice indusă de glucoză (5,5 mOsmol/l g glucoză/l) sau manitol, scoate apa din celule, scăzând concentrația sodiului plasmatic prin diluție. Deficiența relativă de insulină afectează permeabilitatea celulelor musculare la glucoză, astfel că, în diabetul zaharat necontrolat, glucoza se comportă ca un osmol eficace și atrage apa din celulele musculare producând hiponatremie.

Prezența unei **hipoosmolalități semnificative** indică totdeauna un **exces de apă** față de solviți în lichidul extracelular și **un exces de apă totală** în organism față de cantitatea totală de solviți. În majoritatea cazurilor hiponatremia este asociată cu osmolalitate plasmatică scăzută.

În producerea hiponatremiei sunt implicate trei mecanisme:

- secreția persistentă de hormon antidiuretic (ADH);
- ingestia continuă, uneori importantă, de apă;
- formarea de urini hipertonice (U/P osmol = 1,5) sau aproape izotonice (U/P=1): aceasta traduce o tulburare în diluția urinii, rinichiul fiind incapabil să pozitiveze suficient clearance-ul apei libere.

4.5.2. Fiziopatologie

Hiponatremia cu hipoosmolalitate determină *hiperhidratare celulară.* Cel mai vulnerabil organ este creierul. Când osmolalitatea extracelulară scade semnificativ, are loc o trecere rapidă, bruscă a apei spre compartimentul celular, cu creșterea volumului intracelular producând edem tisular. Edemul intracranian crește presiunea intracraniană (creierul este închis într-un spațiu fix) ducând la sindroame neurologice (letargie, stupoare, comă, convulsii și chiar moarte). Pentru a preveni aceste complicații apar fenomene adaptative de reglare volemică. Precoce, în primele 1-3 ore de instalare a hiponatremiei, volumul fluidului extracelular cerebral scade prin mișcarea acestuia în fluidul cerebrospinal, care este apoi drenat în circulația sistemică. Ulterior, creierul se adaptează prin pierderea potasiului celular și a solviților organici, care tind să scadă osmolalitatea intracelulară fără câștig substanțial de apă. Dacă hiponatremia persistă, se pierd alți osmoliți organici (fosfocreatinină, mioinozitol, acizi aminați – taurină, glutamină). Pierderea acestor solviți duce la scăderea edemului cerebral. Pacienții la care acest răspuns adaptativ este insuficient, sunt predispuși la edem cerebral sever în condițiile unei hiponatremii. Asemenea complicații apar mai frecvent la femei (mai ales postoperator) sau pacienții cu vârste înaintate (după diuretice tiazidice).

În funcție de debut, hiponatremia poate fi acută sau cronică. Hiponatremia acută se dezvoltă în mai puțin de 48 ore și poate cauza simptome moderate sau severe în funcție de magnitudinea modificărilor sodiului. Hiponatremia cronică se dezvoltă într-un

interval de peste 48 ore, permiţând creierului să se adapteze la hipo-osmolalitate. Ca urmare a acestei adaptări, manifestările clinice lipsesc sau sunt minore.

4.5.3. Semnele clinice ale hiperhidratării celulare:

- **digestive**: greaţă, vărsături, repulsie pentru apă (în caz de hiponatremie cu volum extracelular normal sau crescut), sau sete (în caz de deshidratare extracelulară asociată);
- **neuropsihice**: confuzie, fasciculaţii musculare, crampe, uneori delir, agitaţie, comă, sau convulsii generalizate mai importante în hiponatremia severă şi instalată rapid.

Pacienţii cu hiponatremie acută sunt simptomatici, în timp ce pacienţii cu hiponatremie cronică prezintă simptome minime sau sunt asimptomatici.

4.5.4. Stările hiponatremice

Pot fi cel mai bine evaluate prin aprecierea volumului fluidului extracelular. *Hiponatremia* poate evolua cu:

- sodiu total scăzut (hipovolemie)
- sodiu total crescut (hipervolemie)
- sodiu normal (euvolemie)

4.5.4.1. Hiponatremia cu hipovolemie (sodiu total scăzut)

Reprezintă 20% din hiponatremiile diagnosticate în spital. Atât apa cât şi sodiul sunt scăzute, dar proporţional, s-a pierdut mai mult sodiu decât apă. Aceste pierderi pot fi:

Pierderi extrarenale de sodiu:

- pierderi gastrointestinale (diaree, vărsături, pancreatită, ocluzie intestinală);
- pierderi cutanate (transpiraţii, arsuri);
- hemoragii.

Cea mai obişnuită cauză asociată cu hiponatremia este reprezentată de pierderile digestive prin vărsături cu ingestie concomitentă de apă (apa poate fi absorbită foarte repede, chiar în prezenţa vărsăturilor). În depleţia de volum a fluidului extracelular, tubul proximal reţine corespunzător atât sodiul, cât şi apa, şi ca urmare, concentraţia sodiului urinar este adesea scăzută (<10 mEq/l). Volumul de urină poate fi scăzut (<500 ml/24h).

Pierderi renale de sodiu:

- diuretice;
- diureza osmotică (glucoză, uree, manitol);
- insuficienţă mineralocorticoidă;
- nefrita care pierde sare.

Când rinichiul este sursa pierderilor care antrenează hipovolemia, concentraţia sodiului urinar este >20 mEq/l.

În orice situații clinice asociate cu pierderi renale sau extrarenale de apă și sodiu, când volumul intravascular scade suficient, se eliberează vasopresina. Dacă se asociază cu aport excesiv de apă, limitarea excreției renale de apă va fi urmată de retenție de apă și hiponatremie.

Folosirea diureticelor este una din cele mai obișnuite cauze de hiponatremie hipovolemică asociată cu sodiu urinar crescut. Unii pacienți, în special cei care folosesc diuretice tiazidice pot dezvolta hiponatremie severă și simptomatică. În plus, hipokaliemia asociată diureticelor poate crește eliberarea de vasopresină, probabil prin modificarea sensibilității osmoreceptorilor. Hipokaliemia poate duce la intrarea sodiului în celule pentru menținerea echilibrului osmotic. Diureticele tiazidice afectează excreția renală de apă prin blocarea abilității rinichiului de a produce o urină diluată. Hiponatremia poate fi severă dacă aportul de solviți este mic sau aportul de apă este mare. ***Diureticele tiazidice sunt contraindicate la toți pacienții cu hiponatremie, inclusiv la cei cu stări edematoase.***

Unele *boli renale intrinseci* pot cauza „nefrită" care pierde sare, prin afectarea în principal a interstițiului renal: nefrita interstițială, boala chistică medulară și parțial obstrucția tractului urinar. Boala polichistică renală, și mai rar glomerulonefritele, pot duce la pierdere de sare. Majoritatea acestor pacienți prezintă o insuficiență renală moderată spre severă.

4.5.4.2. Hiponatremia euvolemică reprezintă forma cea mai obișnuită (35%) din hiponatremiile întâlnite la pacienți spitalizați și rezultă din:

- excreția renală insuficientă de apă;
- în prezența aportului continuu de apă.

Incapacitatea de excreție a apei libere (cauza cea mai comună a hiponatremiei), poate să apară în următoarele condiții:

- sindromul de secreție inadecvată de ADH;
- diuretice;
- hipotiroidism;
- deficiența în glucocorticoizi;
- droguri;
- stări emoționale, durere;
- insuficiența respiratorie;
- respirație în presiune pozitivă;
- polidipsie primară.

Sindromul de secreție inadecvată de ADH (SIADH)

Acest sindrom apare în condițiile în care, în ciuda diminuării concentrației serice a sodiului, secreția de ADH persistă și continuă aportul de apă; aceasta va fi reținută și natremia va scădea.

Mecanismele SIADH:

- creştere anormală în producţia hipotalamică de ADH;
- producţie ectopică de ADH tumoral;
- efect ADH-like asupra tubului colector, a unor substanţe exogene (medicamente);
- potenţarea de către unele droguri a efectului tubular renal a ADH.

SIADH se poate întâlni în situaţii variate:

- boli ale SNC:
  - abcese cerebrale, tumori cerebrale, meningite;
  - hemoragii subarahnoidiene, hematoame subdurale;
  - atacuri cerebrale, traumatisme cerebrale.
- boli pulmonare:
  - pneumonie bacteriană;
  - insuficienţă respiratorie acută;
  - TBC pulmonară.
- neoplazii:
  - carcinom pulmonar cu celule mici;
  - carcinom pancreatic;
  - carcinom duodenal.
- greaţă;
- status postoperator;
- droguri: amitriptilină, carbamazepină, clorpropamidă, clofibrat, ciclofosfamidă, vincristină, haloperidol, narcotice, nicotină, tioridazină.

Criteriile de diagnostic ale SIADH:

- hiponatremie hipotonică;
- osmolalitate urinară peste 100 mOsmol/kg;
- absenţa depleţiei volumului extracelular;
- tiroidă normală, funcţie adrenală normală;
- funcţie cardiacă, hepatică şi renală normale;
- echilibrul acido-bazic normal;
- semne biologice cu valoare diagnostică:
  - scăderea marcată a uricemiei (<140 μmoli/l);
  - scăderea ureei sangvine (<2 μmoli);
  - aceste modificări sunt provocate de diminuarea reabsorbţiei tubulare a acestor substanţe;
  - debitul filtrării glomerulare (DFG) este normal sau uşor crescut.

O situaţie particulară a SIADH este eliberarea ADH în condiţiile în care este coborât pragul de sensibilitate a osmostatului (*resetarea osmostatului*). Pragul osmostatic este nivelul de la care se întrerupe orice secreţie de ADH. Aceşti pacienţi sunt asimptomatici şi nu necesită terapie specifică, ci doar terapia bolii de fond. Concentraţia sodiului plasmatic rămâne stabilă între 125-135 mEq/l. În contrast cu clasicul SIADH, aceşti pacienţi sunt capabili de a dilua normal urina

ca răspuns la încărcarea cu apă şi a o concentra, ca urmare a deshidratării. Sindromul se întâlneşte în malnutriţie, TBC, alcoolism.

Hiponatremia determinată în principal de secreţie inadecvată de ADH, poate apărea la pacienţii cu ***insuficienţă adrenală*** (lipsa cortizolului este responsabilă de hiponatremie) şi ***cu hipotiroidism.***

De asemenea, eliberarea gonadotrofinei corionice umane în timpul sarcinii poate fi responsabilă de resetarea la un nivel mai jos a osmostatului, ducând la scăderea concentraţiei sodiului plasmatic cu aproximativ 5mEq/l.

Hiponatremia asociată efortului*: poate apare la alergătorii de maraton care dezvoltă* hiponatremie severă datorită aportului excesiv de apă combinat în multe cazuri cu excreţie insuficientă de apă prin persistenţa secreţiei de ADH.

Alte cauze de hiponatremie hipoosmolară sunt situaţiile în care hiponatremia poate apare în ciuda supresiei eliberării de ADH şi anume:

Polidipsia primară este o tulburare în care există o stimulare primară a setei. Se observă la anxioşi, la femeile de vârstă medie şi la pacienţii care consumă droguri antipsihotice (produc uscăciunea gurii cu consum crescut de apă). Polidipsia poate apare şi în leziuni hipotalamice (şi leziuni infiltrative de tipul sarcoidozei) care afectează direct centrul setei. Concentraţia sodiului plasmatic este normală sau uşor scăzută în polidipsia primară, deoarece excesul de apă este eliminat. În rare cazuri, aportul de apă depăşeşte 10-15 l/zi şi poate apare hiponatremia, chiar dacă urina eliminată este maximal diluată.

Insuficienţa renală severă - abilitatea relativă de a excreta apa liberă nu este semnificativ afectată la pacienţii cu insuficienţă renală moderată şi în consecinţă se menţine normonatremia. În insuficienţa renală cronică avansată, o osmolaritate urinară redusă poate creşte până la 200-250 mOsmol/kg, în ciuda supresiei adecvate de ADH. Diureza osmotică indusă de excreţia crescută de solviţi per nefron funcţional este considerată a fi responsabilă pentru incapacitatea de a dilua urina. În insuficienţa renală avansată, incapacitatea de excreţie a apei libere poate duce la retenţia de apă ingerată şi dezvoltarea hiponatremiei. Deşi retenţia de apă va scădea osmolaritatea serică, aceasta va fi contrabalansată cel puţin în parte de creşterea ureei sangvine. Osmolaritatea serică măsurată poate fi normală sau chiar crescută. Există totuşi o diferenţă între osmolaritatea serică măsurată şi cea efectivă. Ureea este un osmol ineficace, trece liber prin membranele celulare şi astfel nu angajează mişcarea apei din celule. Aceşti pacienţi au o osmolaritate efectivă redusă care poate fi exprimată: osmolaritatea corectată = osmolaritatea măsurată – concentraţia ureii sangvine.

Scăderea marcată a aportului de solviţi combinat cu aport crescut de apă (dieta cu pâine şi ceai şi consumul excesiv de bere)

Pacienţii vârstnici prezintă o abilitate diminuată în excreţia excesului de apă şi pot dezvolta hiponatremie la o dietă cu o cantitate redusă de solviţi (aport redus de proteine şi NaCl). Diagnosticul poate fi făcut prin anamneză corectă privind conţinutul dietei şi măsurarea excreţiei osmolale în urina din 24 h, care este redusă

în aceste cazuri. Excreția osmolală normală în urina din 24 h este de aproximativ 600-900 mOsmol/ 24h. Hiponatremia se corectează dacă cantitatea de solviți din dietă este crescută prin creşterea proteinelor şi a NaCl şi prin scăderea aportului de apă.

Hiponatremia care apare la pacienții mari băutori de bere este o problemă similară: aport mare de lichid, cu o cantitate mică de solviți; berea conține carbohidrați, dar aceştia nu reprezintă o încărcătură de solviți pentru rinichi, deoarece ei sunt în final metabolizați în CO_2 şi apă.

4.5.4.3. Hiponatremia hipervolemică (sodiu total crescut)

Reprezintă aproximativ 20% din pacienții hiponatremici spitalizați. Se întâlneşte în următoarele situații:

- insuficiența cardiacă congestivă;
- ciroza hepatică;
- sindromul nefrotic.

În hiponatremia hipervolemică sunt crescute sodiul total şi apa în organism. Edemul este prezent constant. ***Elementul comun este scăderea volumului intravascular "eficace"*** care stimulează eliberarea de vasopresină, ducând la retenția de apă, în ciuda creşterii globale de sodiu şi apă. Ca şi în alte cauze de hiponatremie cu hipotonicitate, excreția insuficientă de apă la nivel renal, acompaniată de aport continuu de apă este motiv de hiponatremie. Edemele rezultă dintr-un defect de excreție a sodiului. Pacienții hiponatremici cu stări edematoase au o retenție renală anormală atât pentru sodiu (producând supraîncărcare volemică extracelulară şi edeme), cât şi pentru apă (producând hiponatremie). În stările edematoase, concentrația sodiului urinar este frecvent scăzută (<10 mEq/l) deoarece rinichiul reține anormal sodiul.

Insuficiența renală cronică avansată sau insuficiența renală acută pot conduce la hiponatremie hipervolemică. Pentru ca rinichiul să excrete excesul de apă prin producerea unui volum mare de urină diluată este necesară o rată de filtrare glomerulară adecvată. În cazul în care cantitatea de apă nu poate fi filtrată, atunci aceasta nu poate fi excretată. În general, trebuie să se producă o reducere marcată în rata de filtrare glomerulară, în jur de 20% din normal, pentru a produce o problemă serioasă în economia apei. Dacă este totuşi un aport mare de apă, atunci o afectare renală mai mică este suficientă pentru a produce hiponatremie.

Cauzele majore ale hiponatremiei.

Tulburări în care ADH este crescut

- Depleția volumului circulant eficace: a) depleție de volum adevărată; b) insuficiență cardiacă; c) ciroză; d) diuretice tiazidice;
- Sindromul secreției inadecvate de ADH, incluzând şi resetarea osmostatului;
- Modificări hormonale: a) insuficiență adrenală; b) hipotiroidism; c) sarcină.

Tulburări în care ADH poate fi supresat adecvat

- Insuficiența renală severă;
- Polidipsia primară, incluzând consumul de ecstasy;
- Potomania băutorilor de bere.

Hiponatremia cu osmolalitate plasmatică normală sau crescută

- Osmolalitate plasmatică crescută: a) hiperglicemia; b) manitol;
- Osmolalitate plasmatică normală: a) pseudohiponatremia; b) hiperlipidemia; c) hiperproteinemia;
- Soluții de glicină.

4.5.5. Diagnosticul hiponatremiei

Nivelul hiponatremiei care poate cauza semne sau simptome variază cu rata de declin a concentrației Na^+ plasmatic și cu vârsta pacientului. În general, pacienții adulți tineri par să tolereze mai bine un anumit nivel de hiponatremie, decât pacienții vârstnici. *Dezvoltarea acută a hiponatremiei* (în câteva ore) la un *pacient tânăr*, asimptomatic anterior, poate cauza semne și simptome severe din partea SNC ca: depresie senzorială, convulsii sau moarte, chiar la concentrații ale Na^+ plasmatic cuprinse între 125 și 130 mEq/l. Aceasta deoarece capacitatea celulelor creierului de a interveni prin mecanisme de adaptare care să elimine particulele osmotic active, diminuând astfel edemul cerebral care însoțește hiponatremia, cere un timp mai lung de la instalarea hiponatremiei. Pe de altă parte, acest mecanism protectiv contra edemului cerebral devine eficient în cazul unei hiponatremii care se dezvoltă în zile sau săptămâni, astfel că o persoană vârstnică se poate prezenta fără manifestări patente, chiar atunci când Na^+ plasmatic este sub 110 mEq/l.
Diagnosticul hiponatremiei se bazează pe combinarea datelor din anamneză, examenul fizic, teste adecvate de laborator si la anumiți pacienți răspunsul la expansiunea volemică cu solutie izotonă.

Istoricul bolii cercetează eventualele *cauze ale unei depleții de volum extracelular* (în special vărsături recente) sau date privind diagnosticul de insuficiență cardiacă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic, ingestia de tiazidice sau orice alte condiții sau medicamente incriminate în producerea hiponatremiei. Anamneza poate oferi date pentru decelarea unor cauze ale SIADH (carcinom cu celule mici sau boli ale sistemului nervos central) sau simptome și semne sugestive pentru insuficiență adrenală sau hipotiroidism. Pentru pacienții vârstnici sunt importante informațiile privind *conținutul dietei în proteine și NaCl.* Dacă hiponatremia se dezvoltă în spital trebuiesc revăzute *perfuziile intravenoase*: lichidele hipotonice (soluție salină 0,45%, soluție Dextroză 5% cu soluție salină 0,45%) care sunt administrate pentru tratamentul depleției de volum extracelular, în postoperator sau la pacienți care au un factor de risc pentru hiponatremie. Fluidele hipotonice trebuie oprite imediat.

Hiponatremia la vârstnici

Este tulburarea electrolitică cea mai frecventă la pacienții vârstnici (peste ¼ din pacienții vârstnici spitalizați). Mecanismele posibil implicate sunt: capacitatea scăzută de excreție a apei, intoxicația cu apă în condițiile terapiei cu diuretice, secreția crescută de ADH. Incidența hiponatremiei la *vârstnicii tratați cu diuretice* este mai mare la femei. La această anomalie contribuie: depleția de volum, depleția

de potasiu, inhibiția abilității de diluție a urinii. Comparativ cu tinerii tratați cu diuretice, vârstnicii au o susceptibilitate mai mare pentru hiponatremie, posibil legată de producția scăzută de prostaglandine. De menționat că drogurile *diuretice și AINS pot avea un efect aditiv* în apariția hiponatremiei la vârstnici. *Hiponatremia hipervolemică* este întâlnită de asemenea la vârstnici, insuficiența cardiacă fiind cauza obișnuită a acestei tulburări. *Hiponatremia euvolemică* poate fi decelată la pacienții vârstnici, care pot prezenta valori crescute ale ADH în plasmă, în absența stimulilor recunoscuți pentru secreția de ADH. Prezența nivelului crescut de ADH, împreună cu inabilitatea de excreție a apei libere, explică susceptibilitatea acestor pacienți în numeroase situații, în particular postoperator, în prezența administrării de narcotice și a unor cantități mari de lichide hipotonice intravenos. Medicația antidepresivă creşte riscul de hiponatremie.

CSW (cerebral salt waisting) este un sindrom caracterizat prin pierdere de sodiu asociat cu o leziune intracraniană și care poate duce la hiponatremie. Este important de a face diagnosticul diferențial cu SIADH cu care are multe elemente comune. În SIADH întâlnim hiponatremie cu euvolemie, în condițiile unei funcții renale, adrenale, tiroidiene, cardiace și hepatice normale, iar tratamentul constă în restricție de fluide. CWS se caracterizează prin natriureză și hipovolemie care poate antrena insuficiență renală funcțională. În aceste condiții tratamentul constă în umplere volemică cu soluție salină. Restricția de fluide ar avea în acest caz un efect dezastruos.

Examenul fizic

Hiponatremia poate fi asociată cu o multitudine de patologii subiacente și poate evolua în prezența unui status hipovolemic, normovolemic sau hipervolemic. De aceea se cercetează atent semnele de depleție de volum ale fluidului extracelular (pliu cutanat persistent, mucoase uscate, hipotensiune ortostatică) sau supraîncărcare de volum (distensia venelor jugulare, raluri pulmonare, lichid pleural, ascită, zgomot de galop, edeme pretibiale). Aprecierea clinică a volumului fluidelor extracelulare este relativ ușoară la pacientul edematos. Aprecierea clinică este mai dificilă pentru a face distincția dintre volumul extracelular normal și depleția moderată a volumului extracelular. Uneori, în ciuda examenului clinic atent, nu este clar dacă pacientul are depleție moderată de volum sau SIADH. În acest caz administrarea de soluție salină 0,9% cu monitorizare atentă a concentrației de sodiu și a statusului volemic poate fi utilă diagnosticului. În depleția de volum, concentrația de sodiu se va corecta rapid. În SIADH, concentrația de sodiu nu se schimbă.

Trebuie evaluată eventualitatea unei insuficiențe adrenale sau a unui hipotiroidism care impun corectare hormonală adecvată.

Date de laborator

Trei teste de laborator aduc informații importante pentru diagnosticul diferențial al hiponatremiei:

- Osmolalitatea serică;
- Osmolalitatea urinară;
- Concentrația sodiului urinar.

Osmolalitatea serică (variază normal între 275-290 mOsmol/kg) este redusă la majoritatea pacienților hiponatremici pentru că este determinată în principal de concentrația de sodiu și anioni de însoțire. Osmolalitatea crescută sau normală este prezentă în două situații: hiperglicemiile importante și insuficiența renală avansată. La pacienții cu hiperglicemie marcată, manifestare a diabetului necontrolat, creșterea glucozei serice duce la creșterea osmolalității serice care antrenează apa extracelular și scade concentrația sodiului seric. În insuficiența renală avansată, hiponatremia este datorată inabilității rinichiului de a excreta apa. Osmolalitatea serică măsurată scăzută permite excluderea pseudohiponatremiei sau hiponatremia cu creșterea tonicității.

Osmolalitatea urinară - la pacienții cu hiponatremie și osmolalitate plasmatică redusă, osmolalitatea urinară poate fi utilă pentru a face diferența între insuficiența excreției de apă (prezentă în aproape toate cazurile) și polidipsia primară, în care excreția de apă este normală dar aportul este așa de mare încât depășește capacitatea excretorie. Răspunsul normal la hiponatremie (care este menținut în polidipsia primară) este o supresie marcată a secreției de ADH, ducând la excreția unei urini diluată maximal cu osmolalitate sub 100 mOsmol/kg și o greutate specifică $\leq$ 1003. Valori peste acest nivel indică o inabilitate de a excreta normal apa liberă, datorită persistenței secreției de ADH. Majoritatea pacienților hiponatremici au o insuficiență marcată a diluției urinare care este suficientă să mențină o osmolalitate urinară de 300 mOsmol/kg sau mai mult. Cauzele principale ale eliberării persistente de ADH sunt depleția de volum circulant (hipovolemie adevărată, insuficiență cardiacă, ciroză) și sindromul de secreție inadecvată de ADH. Osmolalitatea urinară sub 100 mOsmol/kg este întâlnită și în alte două dezordini hiponatremice: malnutriția, potomania băutorilor de bere și resetarea osmostatului (suprimarea ADH la o osmolalitate serică mai redusă).

Concentrația sodiului urinar este de asemenea utilă diagnosticului. Sodiul urinar scăzut (<25 mEq/l) sugerează o reabsorbție proximală crescută de sodiu secundară depleției de volum extracelular, insuficienței cardiace congestive, sindromului nefrotic sau cirozei hepatice (exceptând situațiile de pierdere de sodiu secundare terapiei cu diuretice). Concentrația urinară de sodiu este în general peste 40 mEq/l în SIADH și mai puțin frecvent în insuficiența adrenală sau cerebral salt-wasting (CSW). În unele situații, concentrația inițială a sodiului urinar are o valoare intermediară (de exemplu 35 mEq/l), care poate fi întâlnită atât în hipovolemia adevărată (nu insuficiența cardiacă sau ciroză) cât și în SIADH. Monitorizarea seriată a osmolalității urinare și concentrația sodiului urinar după infuzia de soluție salină poate clarifica diagnosticul. La pacientul hipovolemic, soluția salină va suprima stimulul hipovolemic de eliberarea a ADH, favorizând excreția unei urini diluate, cu corecția hiponatremiei. La pacientul cu SIADH, ADH este eliberat independent de statusul volemic și osmolalitatea urinară rămâne crescută.

În evaluarea pacientului cu hiponatremie se recomandă și tabloul biochimic care include electroliții serici, ureea, creatinina, glicemia, potasiu și bicarbonatul seric.

4.5.6. Tratament

4.5.6.1. Tratamentul hiponatremiei se va conduce ţinând cont de:

- statusul volemic al pacientului;
- gradul hiponatremiei;
- severitatea simptomelor;
- durata instalării hipoosmolalităţii.

4.5.6.2. Obiectivele tratamentului hiponatremiei:

- corectarea atentă a concentraţiei sodiului seric faţă de normal;
- corectarea oricărei perturbări în volumul fluidelor extracelulare;
- decelarea şi tratarea cauzei care a dus la excreţia renală deficitară de apă.

Cantitatea de apă în exces este estimată după formula:

Apa în exces = 60% G x [(Natremia /140) – 1]*

---

* **Excesul de apă liberă** poate fi cuantificat *mai precis* utilizând conceptul de ***clearance al apei libere*** (Chen şi col., 2007). În principiu, CAL este echivalent cu volumul de apă din urină (pe o perioadă de timp) care depăşeşte volumul virtual care ar fi necesar pentru eliminarea solviţilor într-o manieră izo-osmolară. Iată o exemplificare de calculare a CAL: pacientul strânge pe o perioadă de 24 de ore 4 litri de urină cu o concentraţie a solviţilor de 70 mOsmol/l. Osmolaritatea serică măsurată concomitent este de 280 mOsmol/l (echivalent al 280 mOsm/kgH_2O) – de 4 ori mai mare decât cea a urinii. Dacă solviţii urinari (total 70 mOsmol/l x 4) ar fi dizolvaţi doar într-un sfert din volumul actual de urină, atunci osmolaritatea urinară serică ar fi egală cu cea urinară. Restul de 3 litri ar fi reprezentaţi de apa pură. Ca urmare, CAL este reprezentat de volumul actual de urină (4 l) minus „volumul de urină izo-osmolar"= 3 litri. Mai precis, deoarece clearance-ul este un parametru exprimat pe unitate de timp, CAL = 3 l/24 ore.
CAL= volumul urinar actual (V) – volumul urinar izo-osmolar (V_{iso}).
Generalizând acest exemplu, se poate calcula volumul virtual de urină izo-osmolară prin determinarea gradului de diluţie sau concentraţie a urinii în comparaţie cu serul:
$V_{iso} = V \times (U_{osm}/S_{osm})$
unde U_{osm} = osmolaritatea urinară şi S_{osm} = osmolaritatea plasmatică.
După calcularea volumului de urină izo-osmolar (1 litru în exemplul nostru), diferenţa faţă de volumul urinar total ar trebui sa fie compusă din apa lipsită de osmoli, cuantificată în următoarea ecuaţie:
$CAL = V - V_{iso} = V - V \times (U_{osm}/S_{osm}) = V \times (1 - U_{osm}/S_{osm})$
În fine, ecuaţia trebuie raportată la timpul de colectare:
$CAL = V - V_{iso} = V - V \times (U_{osm}/S_{osm}) = V \times (1 - U_{osm}/S_{osm})$/timp de colectare
Ecuaţia de determinare a CAL poate fi reformulată ţinând cont de tonicitate: U_{osm}/S_{osm} devine $(U_{Na} + U_K)/S_{Na}$
unde U_{Na} şi U_K reprezintă concentraţiile urinare de sodiu şi potasiu, iar S_{Na} = concentraţia serică a sodiului (concentraţia serică a K este de regulă ignorată, contribuţia sa la tonicitatea serică fiind insignifiantă).
Ca urmare, ecuaţia devine:
$CAL = V \times [1 - (U_{Na} + U_K)/S_{Na}]$/timp
Prescrierea restricţiei hidrice poate fi efectuată mai simplu utilizând **raportul electroliţi urinari/electroliţi plasmatici = $(U_{Na} + U_K)/S_{Na}$:**
Raport ≤ 0,5 (Clearance al apei rezonabil) – aport hidric 1000 ml/zi)
Raport 0,5 – 0,5 -1,0 (Clearance al apei limitat) – aport hidric 500 ml/zi)
Raport ≥ 1,0 (Clearance al apei negativ) – aport hidric 0 ml/zi)

În planul terapeutic al pacientului hiponatremic trebuiesc luate în considerare următoarele aspecte :

- metoda optimală de creştere a concentraţiei sodiului seric, care variază după cauza hiponatremiei
- estimarea deficitului de sodiu, dacă sodiul urmează a fi administrat
- rata optimală de corecţie

Metode de creştere a sodiului seric:

- tratamentul afecţiunii de fond, dacă este posibil;
- restricţie de lichide;
- administrarea orală sau intravenoasă de clorură de sodiu la pacienţii cu depleţie de volum reală. La pacienţii cu SIADH se poate administra clorură de sodiu, tablete oral sau soluţie salină hipertonă. Soluţia izotonă este ineficientă sau poate înrăutăţi hiponatremia în SIADH;
- administrarea de antagonişti ai receptorilor de vasopresină.

Tratamentul bolii de fond:

- restaurarea euvolemiei la pacienţii cu depleţie volemică reală prin administrarea de soluţie salină (se suprimă eliberarea de ADH, cu excreţia rapidă a excesului de apă);
- administrarea de glucocorticoizi la pacienţii cu insuficienţă adrenală, care va suprima direct eliberarea de ADH;
- anularea sindromului SIADH în condiţiile în care se limitează terapia cu anumite droguri care cauzează SIADH (desmopresină, inhibitori selectivi de serotonină) sau se limitează manifestările unor afecţiuni (durere, greaţă, intervenţii chirurgicale);
- tratamentul unor afecţiuni care pot cauza hiponatremia: tratamentul hormonal al hipotiroidiei, tratamentul tuberculozei sau meningitei.

Restricţia de fluide:

Restricţia de fluide sub nivelul diurezei este terapia principală pentru hiponatremia în stările edematoase (insuficienţă cardiacă, ciroză), sindromul SIADH, polidipsia primară şi insuficienţa renală avansată.

Administrarea de clorură de sodiu:

Clorura de sodiu, sub formă de soluţie salină izotonă sau dietă hipersodată este recomandată la pacienţii cu depleţie de volum reală şi/sau insuficienţă adrenală şi la unii pacienţi cu SIADH. Terapia cu sare este contraindicată la pacienţii edematoşi (insuficienţă cardiacă, ciroză, insuficienţă renală) deoarece duce la exacerbarea edemelor.

Administrarea de soluţie hipertonă este limitată în principal la pacienţii simptomatici sau cu hiponatremie severă sau uneori la pacienţii cu SIADH şi urină intens concentrată.

Depleţia de volum reală: în această situaţie, soluţia salină izotonă corectează hiponatremia prin două mecanisme: a) creşte lent sodiu seric cu aproximativ 1 mEq/l pentru fiecare litru de fluid infuzat deoarece soluţia izotonică are o concentraţie de sodiu mai mare (154 mEq/l) decât plasma hiponatremică; b) prin umplerea de volum, îndepărtează stimulul de eliberarea a ADH, permiţând ca excesul de apă să fie

eliminat în urină diluată; concentrația serică de sodiu poate reveni rapid la normal.

Răspunsul la soluția izotonă este diferit în SIADH. Dacă în hipovolemie sunt reținute apa și sodiul, în SIADH balanța sodică este normală deoarece este reglată de aldosteron și peptidul natriuretic atrial și nu de ADH. Astfel sodiu administrat va fi excretat în urină, în timp ce apa poate fi reținută ducând la o posibilă înrăutățire a hiponatremiei. În contrast, soluția hipertonă conține 1026 mosmol/l, care vor fi excretați dar într-un volum mai mare de apă, evitând astfel accentuarea hiponatremiei.

Efectul potasiului: potasiul este, ca și sodiul, un ion osmotic activ. În caz de hipopotasemie concurentă, administrarea potasiului poate crește sodiu seric și osmolalitatea la pacienții hiponatremici. Excesul de potasiu va intra în celulă și electroneutralitatea este menținută pe trei căi, antrenând și creșterea sodiului seric:

- sodiu intracelular se deplasează extracelular;
- clorul extracelular se deplasează în celule cu potasiu; în celule crește osmolalitatea favorizând intrarea apei libere în celule;
- hidrogenul intracelular iese în fluidul extracelular și este tamponat de bicarbonat și în măsură mai mică de proteine. Ionii de hidrogen devin osmotic inactivi, scade osmolalitatea extracelulară și apa intră în celule.

Această relație devine clinic importantă la pacienții cu hiponatremie severă indusă de diuretice sau vărsături care prezintă și hipokaliemie.

Antagoniștii receptorilor de vasopresină

Sunt mai mulți receptori pentru vasopresină (ADH): V1a, V1b și V2. Receptorii V2 mediază în principal răspunsul antidiuretic, iar receptorii V1a și V1b produc în principal vasoconstricție și mediază eliberarea de adrenocorticotropin. Antagoniștii receptorilor de vasopresină produc o diureză selectivă pentru apă, fără afectarea excreției de sodiu și potasiu. Creșterea pierderilor de apă liberă tinde să corecteze hiponatremia. Setea crește semnificativ cu acești agenți și poate limita creșterea sodiului seric. Preparatele orale: tolvaptan, satavaptan și lixivaptan sunt selectivi pentru receptorii V2 iar preparatul iv, conivaptan, blochează receptorii V2 și V1a. Preparatele tolvaptan și conivaptan sunt disponibile în SUA. Tolvaptanul este aprobat în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă și ciroză.

Hiponatremia simptomatică, acută, severă, este o urgență medicală, impunând intervenție terapeutică rapidă (de preferință utilizând formula de mai sus; valorile net negative impun un tratament agresiv, de exemplu cu antagoniști de vasopresină; odată ce CAL devine pozitivă, hiponatremia se va ameliora net, sub influența efectului aquaretic al antagonistului de vasopresină). ***Rapiditatea dezvoltării hiponatremiei este mai importantă decât valoarea actuală a concentrației de sodiu.***

Pacienții hipovolemici vor primi soluții saline izotonice pentru înlocuirea volumului intravascular, corectând astfel cauza eliberării de vasopresină. Atât hiponatremia, cât și deplecția de volum, răspund la înlocuirea volemică cu soluție salină izotonică cu normalizarea concentrației de sodiu și restaurarea volumului fluidului extracelular. Corecția excesivă, rapidă poate duce la *sindromul de demielinizare osmotică.*

Tratamentul hiponatremiei secundară diureticelor tiazidice constă în oprirea diureticelor şi liberalizarea aportului de sodiu. Depleţia de potasiu, prezentă frecvent, trebuie corectată. Diureticele tiazidice nu ar mai trebui reluate, deoarece aceşti pacienţi riscă repetarea episoadelor de hiponatremie periculoase.

Pacienţii hipervolemici au indicaţie de restricţie de apă (300-400 ml/zi), alături de tratamentul afecţiunii de fond (ciroza hepatică, insuficienţa cardiacă). La aceasta se adaugă restricţia sodată şi diureticele de ansă (furosemid, acid etacrinic, bumetanid, administrate iv) pentru îndepărtarea edemelor. Demeclociclina (derivat de tetraciclină) poate creşte excreţia de apă liberă prin antagonizarea parţială a acţiunii ADH. ***Epurația extrarenală*** este uneori necesară în caz de hiponatremie cu edeme şi insuficienţă renală importantă. *Diureticele tiazidice sunt contraindicate la toţi pacienţii cu hiponatremie, chiar şi la cei cu stări edematoase. Tiazidicele reduc capacitatea rinichiului de a produce o urină diluată şi pot înrăutăţi hiponatremia.*

Este *important de subliniat* că, în absenţa hiponatremiei, nu este indicaţie pentru restricţie de apă. Dacă este prezent doar edemul (supraîncărcare sodică a fluidului extracelular) se recomandă doar restricţie de sodiu. Dacă este hiponatremie şi edem, se restricţionează atât apa cât şi sodiul.

Pacienţii euvolemici ridică cele mai dificile probleme de tratament. Corecţia uneori prea rapidă şi exagerată poate induce tulburări neurologice grave.

Pacienţii cu natremia peste 120 mEq /l nu prezintă risc de convulsii, care apar obişnuit sub această valoare. Majoritatea sunt *pacienţi în postoperator,* trataţi cu fluide hipotonice, *vârstnici trataţi cu diuretice* sau *subiecţi cu polidipsie psihogenă.* Mortalitatea prin evenimente neurologice rămâne mare.

Pacienţii cu hiponatremie acută pot tolera mai bine creşterea Na seric decât pacienţii cu hiponatremie cronică. Pacienţii cu hiponatremie cronică (peste 48 ore) pot dezvolta un sindrom de mielinoliză pontină şi extrapontină în cazul unei corecţii rapide a hiponatremiei. Dezvoltarea mielinolizei (distrucţie neinflamatorie a tecii de mielină) se asociază atât cu rata de corecţie rapidă excesivă (peste 2 mEq/l/h), dar şi cu rata absolută de creştere a concentraţiei de sodiu (mai mare de 20 mEq/l în 24 h). Creşterea rapidă a concentraţiei sodiului plasmatic duce la scoaterea apei din celulele creierului care va antrena diminuarea volumului cerebral sub cel normal, deoarece creierul nu poate să reacumuleze rapid osmoliţii care au fost pierduţi. Mielinoliza este observată la 25% dintre pacienţii sever hiponatremici după corecţia hiponatremiei.

Sindromul de demielinizare osmotică se poate dezvolta gradat într-un interval de una până la mai multe zile, după corecţia concentraţiei de sodiu. Simptomele care apar includ fluctuaţii în starea mentală, convulsii, tulburări de deglutiţie, pierderea vederii şi, în cazuri severe, tetraplegia. Frecvent, simptomele sunt ireversibile sau parţial reversibile.

În cazul SIADH, este indicată restricţia de apă (aport total de 300-400 ml/zi) până la identificarea cauzei şi începerea tratamentului specific. Se urmăreşte îndepărtarea oricărei medicaţii care ar putea să interfere cu abilitatea rinichiului de excreţie a apei. În formele simptomatice cu afectare severă a excreţiei de apă se impune aport crescut de solviţi (NaCl tablete, sau uree 30g/zi) sau agenţi care

contracarează acţiunea ADH: demeclociclina (inhibitor farmacologic de ADH).

Aquareticele sau antagoniştii receptorilor de vasopresină (vaptanii) sunt noua clasă terapeutică în tratamentul hiponatremiei euvolemice şi hipervolemice. Aceste droguri blochează legătura arginin vasopresinei la receptorul V2 de pe membrana bazolaterală a celulelor principale din tubul colector. Efectul direct al „vaptanilor" constă în creşterea diurezei apoase, avantaj evident faţă de diuretice care pot creşte modest excreţia apei libere. Diureticele pot scădea deasemeni potasiu seric, osmolalitatea plasmatică, fluxul sanguin renal şi rata de filtrarea glomerulară. Mai mult diureticele pot precipita hipotensiunea ortostatică, activarea neurohormonală, norepinefrinei, reninei şi creşte nivelul ureei şi creatininei serice.

De menţionat că literatura de specialitate nu oferă ghiduri sau un consens privind terapia optimă a hiponatremiei. Opţiunile terapeutice au o eficacitate limitată şi uneori nu sunt bine tolerate. (vezi tabelul 1)

4.5.6.3. Hiponatremia acută simptomatică

Pacienţii cu hiponatremie severă, simptomatică (stupoare, comă, convulsii), necesită ***monitorizarea în unitatea de urgenţă***. Restricţia de apă, deşi nu este suficientă pentru corectarea hiponatremiei şi ameliorarea simptomelor edemului cerebral, va preveni totuşi înrăutăţirea hiponatremiei. În general, indicaţiile de urgenţă pentru folosirea soluţiei saline hipertonice sunt simptomele de afectare a SNC (depresia severă a statusului mental, convulsii, sau alte dovezi de presiune intracraniană crescută).

Corecţia rapidă este indicată în hiponatremiile acute, apărute într-un interval sub 48 ore, până când se liniştesc convulsiile. Tratamentul trebuie să fie prompt deoarece riscul edemului cerebral acut depăşeşte riscul demielinizării. Obiectivul este de a creşte Na^+ seric cu 2 mmol/l pe oră până dispar fenomenele. Corecţia completă nu este necesară. Trebuie evitată o creştere mai mare de 15 mEq/l în 24 h. Creşterea sodiului prin terapia iv se face prin administrarea de sodiu în soluţii mai concentrate decât fluidele din organism. La pacienţii cu hiponatremie diluţională, soluţia izotonică este hipertonică comparativ cu fluidele organismului, dar se recomandă soluţie salină de 3% deoarece eliberează mai mult sodiu pe unitatea de volum de fluid.

Se poate exprima:

Cantitatea de Na (mmol/l) eliberată pe unitate de vol =
[(Na infuzat - Na seric) x vol infuzat] / apa totală + volumul infuzat

Se porneşte de la consideraţiile că Na este distribuit în toată apa din organism şi că nu se pierde şi nu se câştigă nici Na, nici apă decât ceea ce este perfuzat.
Exemplu: pacient de 70 kg, **Natremia = 110 mmol/l**
Apa totală = 0,6 x 70 = 42 l
După această formulă:
1 l de soluţie izotonică (154 mmol/l) va creşte Na cu puţin **peste 1** mmol /l:
(154 - 110) x 1 /(42 + 1),

1 l de soluție salină de 3% (513 mmol/l) va crește Na cu **peste 9** mmol/l:
(513 – 110) x 1 / (42 + 1)
Această formulă este orientativă, volumul de distribuție în care sodiul administrat se repartizează este mai mic decât apa totală, depinzând de rata schimburilor solviților intracelulari. Nu s-au luat în calcul sodiul și apa pierdută prin urină în timpul tratamentului. De aceea Na seric trebuie verificat frecvent în timpul tratamentului.

În hiponatremia acută, tratamentul inițial ar trebui să fie făcut cu soluție salină 3% administrat 1-2 ml/kg/h pentru a crește Na seric cu aproximativ 1-2 mmol/l/h, în primele 2-3 ore, urmat apoi de o corecție mai lentă (de exemplu, creșterea cu 0,5 mmol/l/h) avînd ca obiectiv o creștere a Na seric care să nu depășească 10-15 mmol/l/24h. .O rată mai lentă de corecție în 24 ore ar trebui indicată pentru pacienții cu risc de mielinoliză (pacienți cu hipokaliemie, malnutriție, alcoolism, boală hepatică sau arsuri). Atît răspunsul pacientului la corecția Na seric, cât și riscul de dezvoltare a mielinolizei este dependent în parte de ritmul în care hiponatremia s-a dezvoltat.

Soluția hipertonică (NaCl 3%) este perfuzată într-un ritm de 1-2 ml/kg corp/oră; diureticele de ansă (furosemidul) cresc excreția apei libere și grăbesc revenirea la normal a Na seric. Dacă sunt prezente fenomene neurologice severe (convulsii, obnubilare, comă), NaCl 3% poate fi infuzată cu un ritm de 4-6 ml/kg corp/oră cu monitorizarea electroliților serici.

La pacienții cu insuficiență cardiacă sau ciroză hepatică, creșterea sodiului trebuie condusă cu atenție; poate precipita edemul pulmonar acut, de aceea se va asocia cu un diuretic de ansă. Pacienții cu ciroză hepatică sunt în mod particular susceptibili la complicații neurologice când se folosește soluție salină pentru creșterea sodemiei.

Corecția rapidă a hiponatremiei se impune în anumite circumstanțe:

- la pacientul depletizat (după diuretice sau pierderi gastro-intestinale) prin administrarea de soluție izotonică. Soluția salină va crește la început concentrația sodiului plasmatic, deoarece este moderat hipertonică față de plasmă. Refacerea concomitentă a normovolemiei va îndepărta stimulul hipovolemic pentru eliberarea de ADH, permițând astfel excreția rapidă a excesului de apă într-o urină maximal diluată. Este indicată monitorizarea atentă a sodiului plasmatic la acești pacienți.
- la pacienții cu BCR hemodializați, cu un dializat cu o concentrație mai mare de sodiu: de exemplu, o concentrație de sodiu în dializat de 145 mEq/l poate crește sodiul plasmatic de la 110 la 130 mEq/l în patru ore. Acești pacienți pot fi parțial protejați împotriva demielinizării osmotice, deoarece îndepărtarea concomitentă a ureei tinde să scadă osmolalitatea plasmatică, înlesnind astfel mișcarea apei în creier și micșorând gradul contracției cerebrale induse de creșterea concentrației sodiului plasmatic. La pacienții cu insuficiență renală, valori crescute ale ureei pot fi protective împotriva afectării neurologice, ca urmare a corecției hiponatremiei.

4.5.6.4. Hiponatremia cronică simptomatică

Dacă hiponatremia este prezentă de peste 48 ore sau de o durată necunoscută, corecţia trebuie făcută cu atenţie pentru a evita demielinizarea osmotică. Trebuie luate în calcul următoarele aspecte:

- deoarece în hiponatremia cronică severă, apa cerebrală este crescută cu doar 10%, creşterea promptă a nivelului Na^+ seric cu 10%, sau cu aproximativ 10 mEq/l;
- după corecţia iniţială, nu se va depăşi rata de corecţie de 1,0-1,5 mEq/l /h;
- nu se va creşte Na^+ seric cu mai mult de 15 mEq/l /24 h;
- odată ce creşterea dorită este obţinută, tratamentul constă în restricţie de apă.

4.5.6.5. Abordarea pacientului cu **hiponatremie cronică asimptomatică** este diferită:

- Evaluarea iniţială cu cercetarea unei cauze subjacente;
- *Hipotiroidismul şi insuficienţa adrenală* pot fi cauze posibile; dacă se dovedesc, se impune tratament hormonal;
- Cercetarea atentă a *medicaţiei* posibil incriminate şi eventuala ajustare;
- Pentru pacienţii cu *SIADH* cu etiologie neidentificată sau care nu pot fi trataţi se recomandă măsuri conservative: a) restricţie de fluide; b) agenţi farmacologici care antagonizează acţiunea vasopresinei la nivelul tubului colector: demeclocicline 300-900 mg/zi; c) antagonişti ai receptorilor vasopresinei (sunt în studiu); d) Excreţia crescută de solviţi: diuretic de ansă combinat cu aport crescut de sodiu.

4.6. HIPO- ŞI HIPERKALIEMIILE

Potasiul este principalul cation intracelular. Menţinerea unei concentraţii stabile de potasiu plasmatic este esenţială pentru funcţia celulară normală, ritmul cardiac şi transmisia neuromusculară adecvată. Hipo- şi hiperpotasemia pot fi ameninţătoare de viaţă.

Concentraţia potasiului în celule este 130-140 mEq/l, în contrast important cu concentraţia extracelulară de numai 3,5- 5,0 mEq/l.

Kaliemia depinde de două variabile:

- cantitatea totală de potasiu din organism;
- repartiţia potasiului în sectoarele intracelular şi extracelular.

Cantitatea de potasiu din organism depinde de bilanţul intrări/ieşiri care se află în echilibru la subiectul normal. Rinichiul este unicul organ care controlează homeostazia potasiului în organism.

Potasiul total din organism este distribuit 98% intracelular: celule musculare (78%), celulele hepatice (6%), hematii (6%) şi 2% extracelular. Ca urmare, o schimbare foarte mică în această distribuţie ar putea să însemne o hipokaliemie sau o hiperkaliemie semnificativă, chiar atunci când depozitele de potasiu din organism sunt normale.

Gradientul important transcelular al potasiului este menţinut de pompa Na-K

ATP-aza localizată în membrana celulară. Această pompă (consumatoare de energie) transportă activ sodiul în afara celulei şi potasiul în celule, într-un raport de 3 Na/ 2 K.

Concentraţia normală de K^+ în ser este **3,5-5,0 mEq/l**.

Necesarul zilnic de potasiu este de aproximativ **50-100 mEq/zi,** şi este adus de fructe proaspete şi uscate, legume, carne. Potasiul ingerat este absorbit în totalitate (100%) la nivel intestinal. În condiţii de echilibru a K în organism, 80-90% din aportul de K este eliminat pe cale renală, 10-15% pe cale intestinală, 2-5% prin transpiraţie. Pierderile de K prin transpiraţie sunt minime. Pierderile de potasiu prin scaun pot fi mult mai mari în caz de diaree. Aceste pierderi cresc în BCR, organismul apărându-se în felul acesta împotriva hiperkaliemiei (organismul încearcă corectarea hiperkaliemiei).

4.6.1. Homeostazia potasiului

Este menţinută pe două căi: extrarenală şi renală.

4.6.1.1. Calea extrarenală

Potasiul ingerat este introdus în celule. Distribuţia transcelulară a potasiului şi concentraţia potasiului plasmatic este afectată de un număr de factori importanţi:

- **echilibrul acidobazic**: joacă un rol major în mişcarea K^+ de o parte şi de alta a membranei celulare. Acidoza favorizează ieşirea K^+ din celule, iar alcaloza pătrunderea sa în celulă. Acidoza metabolică acută este caracterizată prin adiţia ionilor de H^+ şi Cl^- în spaţiul extracelular (în cazul diareei); ionul (H^+) difuzează în celulă, în timp ce ionul (Cl^-) nu poate intra în celulă. Respectarea electroneutralităţii intracelulare impune ieşirea din celulă a ionului (K^+) sau a ionului de (Na^+). Acizii anorganici tind să antreneze ieşirea K^+ din celule, ducând la creşterea concentraţiei K^+ plasmatic. Acizii organici ca cetoacizii, acidul lactic, acidul betahidroxibutiric nu produc mişcări transcelulare semnificative de potasiu. În plus, majoritatea acizilor organici stimulează secreţia de insulină. Hiperkaliemia observată în cursul cetoacidozei diabetice nu este legată de acumularea ionilor de hidrogen, ci secundară deficitului acut de insulină şi hiperosmolarităţii plasmatice. De asemenea, acidoza lactică "pură" nu se însoţeşte de hiperkaliemie. Acidoza metabolică cronică determină hipokaliemie prin creşterea excreţiei renale de K^+. Alcaloza metabolică determină hipokaliemie mai importantă decât alcaloza respiratorie cronică. Excesul de bicarbonat de sodiu în spaţiul extracelular determină hipokaliemie deoarece ionul HCO_3^- (ca şi ionul Cl^-) nu pot difuza în celulă. Ieşirea unui proton din celulă antrenează intrarea K^+ în celulă. Alcaloza metabolică induce pierderea urinară importantă de K^+. Situaţia este puţin diferită în tulburările acidobazice respiratorii: a) **alcaloza respiratorie acută** antrenează o moderată hipokaliemie; b) **alcaloza respiratorie cronică** este însoţită de hipokaliemie moderată, constantă, secundară pierderilor urinare de potasiu; c) în acidoza respiratorie, frecvent, este o hiperkaliemie moderată.

- **insulina:** stimulează intrarea K^+ în celule (mai ales în celulele musculare, adipoase, hepatice) independent de efectul ei asupra glucozei. Insulina permite intrarea K^+ în celulă stimulând direct Na-K ATP-aza, independent de AMPc. Deficienţa în insulină duce la inhibiţia captării celulare a K^+ şi la hiperkaliemie. Aceasta este compensată prin diureză osmotică şi kaliureză de însoţire. Hiperkaliemia apare când diabeticii dezvoltă hipoaldosteronism hiporeninemic sau insuficienţă renală.
- **catecolaminele:** stimularea beta 2 receptorilor sau agoniştii beta 2 adrenergici scad potasiul seric, în timp ce blocada beta 2 adrenergică creşte potasiul seric şi exagerează răspunsul hiperkaliemic la un aport suplimentar de potasiu. Această mişcare intracelulară a potasiului este mediată în parte de activarea sporită a Na-K ATP-azei. Perfuzia intravenoasă de catecolamine are efect difazic: creşterea imediată şi tranzitorie (1-3 min.), urmată de scăderea prelungită (1-3 ore) a kaliemiei. Efectul iniţial este legat de stimularea receptorilor alfa, care pot fi antagonizaţi de alfa blocanţi. Efectul secundar corespunde stimulării beta 2 adrenergice şi este antagonizat de propranolol.
- **glucagonul:** administrarea intravenoasă de glucagon are efect difazic: o fază precoce de hiperkaliemie (prin ieşirea potasiului din hepatocite), apoi o fază hipokaliemică determinată de secreţia reacţională de insulină. Rolul exact al glucagonului în echilibrul potasiului nu este cunoscut.
- **creşteri importante patologice ale osmolalităţii**, ca în hiperglicemia severă, pot cauza mişcări ale potasiului spre fluidul extracelular şi creşteri ale K^+ plasmatic. Două elemente explică aceste modificări: a) *prin creşterea tonicităţii* fluidului extracelular, apa iese din celule, crescând astfel concentraţia potasiului intracelular; concentraţia crescută de K^+ intracelular favorizează mişcarea potasiului în afara celulei; b) un al doilea mecanism este cel de *"solvent drag"*, apa antrenând mişcarea K^+, odată cu ea, prin membrana celulară.

4.6.1.2. Calea renală

Excreţia urinară de potasiu este cea mai importantă. Secreţia de K^+ are loc la nivelul tubului distal şi este reglată de:

- **cantitatea de sodiu** care ajunge în tubii distali şi colectori; eliberarea crescută de sodiu la nivelul tubului colector creşte rata excreţiei de potasiu prin creşterea cantităţii de sodiu oferit pentru schimb cu potasiu. De exemplu, diureticele de ansă şi tiazidele, diureza osmotică şi infuziile saline cresc eliberarea de sodiu în tubul colector şi produc excreţia crescută de potasiu;
- **fluxul urinar** la nivelul acestor segmente;
- **activitatea aldosteronului**: la nivelul membranelor bazolaterale ale celulelor epiteliale distale, aldosteronul stimulează Na-K ATP-aza; ca urmare, creşte influxul de K^+ spre celule şi consecutiv secreţia apicală de K^+ spre lumenul tubular. Aldosteronul este stimulat prin activarea SRA şi prin hiperkaliemie;
- **prezenţa anionilor slab reabsorbabili** - de exemplu, în timpul acidozei metabolice, excesul de HCO_3^-, care nu poate fi reabsorbit de tubul proximal,

antrenează sodiul spre tubul colector ca un cation de acompaniament. Această eliberare crescută de sodiu creşte schimbul Na - K şi creşte excreţia de K^+urinar.

- **pierderi importante de potasiu pot apărea când sunt prezente ambele situaţii**: eliberare crescută de sodiu în tubul colector şi niveluri crescute de aldosteron. De exemplu, în cetoacidoza diabetică, diureza osmotică duce la eliberare crescută de sodiu spre tubul colector şi produce, de asemenea, depleţia volumului extracelular, care stimulează aldosteronul. Ambele motive pot antrena pierderi urinare importante de potasiu.

Capacitatea rinichiului de a excreta excesul de K^+ scade când GFR este redusă (în insuficienţa renală). Când GFR este sub 20% din normal, rinichiul nu poate asigura excreţia potasiului alimentar şi poate să apară hiperkaliemia. Potasiul este filtrat liber prin glomeruli şi aproximativ 60% din K filtrat este reabsorbit în tubii distali, 20-25% în ansa Henle şi 10-15% din filtrat ajunge în tubii colectori, unde se poate continua reabsorbţia; la acest nivel se produce în special secreţia de potasiu. Partea finală a nefronului reglează excreţia de K^+, prin combinarea variabilă a reabsorbţiei cu secreţia. Schimburile de la acest nivel determină cantitatea de potasiu excretată de rinichi.

4.6.2. HIPOKALIEMIA

Hipokaliemia este definită prin scăderea concentraţiei plasmatice **sub 3,5 mEq/l.** Cel mai frecvent este asociată unui deficit potasic total.

4.6.2.1. Diagnostic clinic şi paraclinic.

Atingerea miocardică:

- **iniţial** se manifestă prin anomalii ECG:
  - diminuarea undei T care poate deveni difazică sau negativă;
  - creşterea undei U;
  - creşterea în amplitudine a undei P;
  - prelungirea intervalului PR (vezi Tabelul 1).
- semnele clinice sunt **mai tardive**: a) depleţia de potasiu scade rezistenţa vasculară sistemică, scade sensibilitatea la efectul vasoconstrictor al angiotensinei II şi vasopresinei şi, prin aceste efecte, **scade TA atât la normal cât şi la hipertensivi**; b) tulburări de ritm: aritmii atriale şi ventriculare, care survin mai ales pe un miocard patologic sau în cursul tratamentului cu digitalice; hipokaliemia reduce clearance-ul renal al digoxinei, îi creşte concentraţia serică şi sporeşte fixarea drogului pe cord; c) în cazul unui IM, hipokaliemia creşte morbiditatea şi mortalitatea;

Scăderea motilităţii musculaturii netede se manifestă prin ileus, constipaţie sau retenţie urinară.

Slăbiciunea muşchilor scheletici (cu dispariţia ROT); rar paralizie diafragmatică care poate duce la oprirea respiraţiei.

Hipokaliemia severă poate genera **rabdomioliză şi mioglobinurie care pot conduce la NTA.**

Semne biologice asociate hipokaliemiei:

- diminuarea capacităţii de concentrare a urinii;
- proteinurie;
- alcaloză metabolică;
- hipokaliemia severă poate antrena deteriorarea funcţiei renale cu scăderea RFG şi FSR (secundar creşterii vasoconstrictorilor - PG şi Ag II induse de depleţia severă de K^+);
- stimularea producţiei de NH_4- care poate provoca comă hepatică la pacienţii cirotici;
- excreţia crescută de amoniac creşte pH-ul urinar.

Modificări hormonale generate de depleţia de potasiu. Aldosteronul este deprimat probabil printr-un mecanism direct asupra biosintezei. Hipokaliemia creşte activitatea reninei plasmatice prin efectul pe care îl induce la nivelul maculei densa. În deficitele severe eliberarea de insulină este inhibată ducând la o toleranţă anormală la carbohidraţi. Aceasta poate complica tratamentul pacientului diabetic şi uneori duce la un diagnostic fals de diabet zaharat.

O hipokaliemie cronică poate genera o nefropatie interstiţială cronică cu insuficienţă renală (caracteristici – asocierea cu alcaloza metabolică, absenţa atrofiei renale, examenul histologic renal: vacuole în celulele tubulare renale).

4.6.2.2. Diagnostic etiologic

Hipokaliemia poate fi generată de: pierderi renale, pierderi extrarenale, carenţa de aport, transfer celular excesiv de potasiu.

Pentru diagnostic sunt importante datele oferite de: a) anamneza atentă (diuretice, laxative, tulburari digestive); b) ionograma sangvină şi rezerva alcalină; c) ureea sangvină; d) ionograma urinară şi ureea urinară.

Într-o etapă ulterioară, este posibil să fie necesare şi alte investigaţii: a) gazele sangvine; b) magnezemia; c) activitatea reninei plasmatice, dozajul aldosteronului.

Pierderi renale de potasiu:

Pierderi renale de potasiu (> 20 mEq/l/24 h) la un pacient cu hipokaliemie pot fi cauzate de:

Hipercorticism

- *Hipermineralocorticism (ARP scazută) cu HTA:*
  - Hiperaldosteronism primitiv: sindromul Conn (adenom sau hiperplazie suprarenaliană);
  - Sindroame înrudite, cu hipersecreţia altor mineralocorticoizi (rar).
- *Hiperaldosteronism secundar (ARP crescută):*
  - cu HTA: HTA malignă, stenoza de arteră renală, contraceptive orale, tumori secretante de renină;
  - fără HTA: a) stări edematoase (ciroza hepatică, sindromul nefrotic,

insuficiența cardiacă cronică congestivă); b) *sindrom Bartter* - rar, diagnostic pus înaintea vârstei de opt ani este suspectat la pacienții care iau diuretice. Se caracterizează prin hipokaliemie, kaliurie, clor urinar crescut, TA normală sau scăzută, hiperreninemie, hiperaldosteronism, alcaloză metabolică. Afecțiunea este asociată cu o *tulburare în transportul Na-K-2Cl* care este responsabil de reabsorbția activă de Na în porțiunea groasă a ansei Henle; c) *sindrom Gittelman* - tulburare ereditară mult mai frecventă, caracterizată prin pierdere renală de magneziu şi secundar pierdere de potasiu datorită unei anomalii a tubului contort distal. Manifestările sunt similare cu sindromul Bartter, cu mențiunea că pacienții prezintă hipercalciurie, iar cei cu sindrom Bartter sunt normo sau hipocalciurici; se aseamăna cu manifestările după administrarea de diuretice tiazidice; d) *hipercortizolism* în sindromul Cushing, corticoterapie prelungită; e) pseudo hiperaldosteronismul - absorbție excesivă de reglisă (bomboane, băuturi aromatice).

Nefropatii organice

- *Acidoza tubulară distală (tip I)* - tubul distal nu poate excreta adecvat ionii de H^+; urina are un pH > 5,5; se produce frecvent o scădere a bicarbonatului seric, tendință la acidoză metabolică şi, secundar, creşterea fosforului şi calciului urinar;
- *Acidoza tubulară proximală (tip II)* – tubul proximal nu poate reabsorbi toată cantitatea de bicarbonați filtrată, ducând tranzitoriu la urină alcalină şi pierdere de potasiu, până când bicarbonatul seric scade suficient de mult şi deci cantitatea filtrată şi reabsorbită este redusă. În acest moment pHul urinar scade sub 5, bicarbonații serici sub valori normale (12-18 mEq/l), gaura anionică urinară[1] devine negativă. Acest tip de acidoză tubulară este rară la adult şi se însoțeşte de defecte ale funcției tubului proximal: glucozurie cu glucoza normală, fosfaturie cu hipofosfatemie, uricozurie cu acid uric seric scăzut;
- *Pielonefrita cronică cu implantarea digestivă a ureterelor*;
- *Faza poliurică de reluare a diurezei în necroza tubulară acută şi după ridicarea obstacolului urinar.*

Tulburări funcționale renale

- *Diureza osmotică* spontană (diabet) sau medicamentoasă (soluții hiperosmolare);
- *Hipomagneziemia* apare: la alcoolici; după tratamentul cu diuretice, gentamicină, cisplatină; în sindromul de malabsorbție;
- *Alcaloza metabolică.*

Medicamente

- *Diuretice* tiazidice şi de ansă;
- *Carbenicilina* şi *cisplatina* - eliberare de sarcini anionice în tubul distal care duce la secreția excesivă de K^+;

[1] **Gaura anionică urinară:** $(Na_{ur} + K_{ur}) - Cl_{ur}$
În acidoza metabolică hipercloremică cauzată de diaree, gaura anionică urinară ar trebui să fie negativă. În acidoza tubulară de tip I, gaura anionică va fi pozitivă, reflectând incapacitatea de a secreta ioni de H^+, aşa cum este dovedită prin scăderea producției de amoniu.

- *Gentamicina* - creşte lizozinuria cu creşterea kaliuriei şi hipokaliemie secundară;
- *Amfotericina B* - produce hipokaliemie prin acidoza tubulară tip I.

Pierderi digestive de potasiu:

În majoritatea cazurilor de pierderi extrarenale de potasiu, conservarea renală a potasiului este prezentă (K^+ urinar este <20 mEq/24 h la un pacient cu hipokalemie).

- diaree acută infecţioasă sau secundară unor tumori pancreatice (sindrom Zollinger-Ellison) sau colice (tumori viloase);
- vărsături (stenoza pilorică);
- aspiraţii digestive prost compensate (frecvent alcaloză metabolică);
- fistule digestive;
- abuz de laxative;
- pacienţii cu ureterosigmoidostomie dezvoltă hipokaliemie din cauza stimulării secreţiei de K^+ la nivelul colonului de către urina drenată în colon. Hipokaliemia se asociază cu acidoză metabolică hipercloremică (prin secreţie de bicarbonat şi absorbţia amoniului urinar de către colon).

Carenţa de aport- kaliurie < 10 mEq/l:

- alimentaţie artificială rău condusă (comă);
- anorexie mentală (asociază pierderi prin vărsături);
- post complet necompensat de suplimentare de potasiu;
- ocazional la bătrâni care consumă mai mult ceai şi pâine;
- aport alimentar relativ inadecvat în afecţiunile în care se produce o creştere rapidă în masa celulară: o hipokaliemie sub 2,8 mmol/l poate complica tratamentul anemiei megaloblastice severe şi anemiei prin deficienţă în fier;
- transfuziile cu eritrocite congelate, care sunt depletizate de potasiu pot duce la scăderea rapidă a K;
- răşini schimbătoare de ioni (Kayexalate) administrate în exces la un pacient cu insuficienţă renală.

Transfer excesiv de K^+ spre celulă- Kaliurie variabilă adesea <10 mEq/l:

Poate surveni în absenţa pierderilor externe de K. Se poate instala foarte rapid (ore).

Cauze:

- alcaloza metabolică sau respiratorie;
- perfuzii cu soluţii glucozate plus insulină;
- paralizie periodică familială; atât formele ereditare cât şi cele câştigate produc hipokaliemie printr-o intrare acută a K^+ în celulă care se însoţeşte de paralizie flască.

Forma ereditară este o afecţiune autosomal dominantă care rezultă dintr-o mutaţie a genei receptorului pentru dihidropiridină. Atacurile paralitice recurente pot fi provocate de factori diferiţi care pot perturba homeostazia potasiului: aport crescut de carbohidraţi, efortul, administrarea adrenalinei sau betastimulante (în particular salbutamol), efortul muscular şi dieta cu sodiu crescut. Tratamentul cu acetazolamidă, prin producerea unei acidoze metabolice cronice, ameliorează starea

de slăbiciune dintre atacuri şi reduce incidenţa atacurilor paralitice.

Tulburarea dobândită este o *complicaţie a tireotoxicozei* şi are o predilecţie pentru indivizii cu ascendenţă orientală. Cantităţi mari de hormon tiroidian produc o creştere a Na-K-ATP-azei din muşchiul scheletic şi creşterea concentraţiei de catecolamine, ambele predispun la intrarea sporită a K^+ în celulă. În contrast cu formele ereditare, terapia cu blocante beta adrenergice micşorează episoadele paralitice în boala câştigată.

- agonişti beta 2 adrenergici în exces (adrenalină, salbutamol, terbutalină, fenoterol) administraţi pentru tratamentul astmului, pe cale inhalatorie sau intravenoasă; hipokaliemia tranzitorie poate apare şi legat de eliberarea endogenă de catecolamine la pacienţi cu infarct miocardic, traumatisme cerebrale, delirium tremens, după chirurgia pe cord deschis;
- Intoxicaţii cu diferiţi agenţi care modifică distribuţia transcelulară a potasiului: teofilina, săruri acide solubile de bariu, toluen.
  - *Teofilina* în administrare necontrolată, acută sau cronică, poate induce hipokaliemie indirect, prin creşterea catecolaminelor şi insulinei, şi prin mecanism direct, prin creşterea AMPc (prin inhibiţia fosfodiesterazei), beta blocanţii sunt indicaţi în tratamentul acestei complicaţii, mai ales când apar şi tulburări de ritm cardiac;
  - *Săruri acide solubile de bariu* pot cauza hipokaliemii importante sub 2mmol/l; bariul blochează selectiv canalele de potasiu şi împiedică ieşirea din celulă a potasiului, intrarea acestuia fiind neafectată;
  - *Toluenul* induce hipokaliemie şi hipofosfatemie probabil prin redistribuţia potasiului; se produce acidoză tubulară proximală şi distală, cu pierdere de potasiu, ceea ce ar fi un argument pentru implicarea mecanismului de redistribuţie în producerea hipokaliemiei.
- blocanţii canalelor de calciu cresc captarea celulară a potasiului prin inhibiţia canalelor de potasiu, activate de calciu. Ei reduc de asemenea creşterea interdialitică a potasiului la pacienţii în hemodializă. Totuşi, hipokaliemia nu a fost raportată decât inconstant la administrările în doze obişnuite de blocanţi de calciu. Ei au şi efecte hiperkaliemiante prin afectarea secreţiei de aldosteron, astfel încât absenţa modificărilor în homeostazia potasiului nu este surprinzătoare.
- pseudohipokaliemia: a) poate apare atunci când o probă de sânge cu un număr mare de leucocite (peste 10^5) este ţinută la temperatura camerei şi în aceste condiţii, K este fixat pe leucocite; situaţia poate fi prevenită prin separarea precoce a plasmei sau serului de leucocite; b) o doză de insulină administrată, chiar înaintea determinării kaliemiei, cauzează o mişcare temporară a K^+ în celulă şi determină o falsă scădere a kaliemiei. Magnitudinea scăderii este în general mică (în jur de 0,3 mEq/l).

Important pentru diagnostic:

- **Diareea** este forma cea mai frecventă de pierdere extrarenală de potasiu;
- **Diureticele tiazidice** şi **de ansă** favorizează pierderea de potasiu;

- **În evaluarea pacienţilor cu pierderi urinare mari de potasiu**, în absenţa terapiei diuretice şi cu TA crescută, este esenţial de a aprecia nivelul reninei şi al aldosteronului.

Combinaţia hipokaliemie, K^+ urinar crescut, ARP scăzută şi valori crescute ale aldosteronului plasmatic sugerează ferm **hiperaldosteronismul primar**. CT scanner abdominal poate evidenţia adenomul adrenal.

4.6.2.3. Tratamentul hipokaliemiei

Tratament etiologic – vizează:

- corectarea factorilor care au generat pierderile de potasiu renal sau extrarenal;
- corecţia tulburărilor metabolice care generează mişcarea intracelulară a potasiului:
  - tratamentul cu diuretice corect, adaptarea dozei sau întreruperea diureticelor când hipokaliemia este severă;
  - evitarea abuzului de laxative, corecţia hipomagneziemiei şi a factorilor care o generează (alcoolismul);
  - suplimentarea cu potasiu în cursul tratamentului cu diuretice, cortizonice, antibiotice (carbenicilina, amfotericina B, gentamicina).

Aportul de potasiu:

- când K^+ seric este **4-3,5mEq/l – se semnalează depleţia de K^+**
  Se recomandă *dietă bogată în potasiu*;
- când K^+ seric este între **3,5-3 mEq/l, pacient asimptomatic**
  Se încearcă ***suplimentarea potasică*** în special la **pacienţii vulnerabili** pentru aritmii cardiace: pacienţi cu insuficienţă cardiacă trataţi cu diuretice şi digitalice, pacienţi cu cardiopatie ischemică;
- când K^+ seric **este <3mEq/l – *suplimentarea cu K* este esenţială**;
  - se preferă *administrarea orală*, dacă există toleranţă digestivă. Preparatul ales este KCl care se disociază în K^+ şi Cl^-, permiţând reabsorbţia acestora la schimb cu Na^+ şi HCO_3^- . Prin pierderea în urină a HCO_3^- se ameliorează alcaloza metabolică. La pacienţii cu acidoză metabolică se preferă bicarbonatul sau citratul de K (citratul este convertit în bicarbonat la nivelul ficatului);
  - se administrează în medie *20-40 mEq de K^+de 2-4 ori/zi (2-6 g KCl; 1g KCl=13 mEq K^+)*, în funcţie de severitatea depleţiei;
  - KCl poate fi administrată sub formă lichidă , pudră sau tablete;
  - este necesară monitorizarea potasiului: K^+ seric începe să crească dupa 48-72 ore de la administrarea preparatelor de potasiu. Dacă după 96 de ore nu se constată o creştere a K^+ seric, se suspectează o depleţie concomitentă de Mg (cofactor al pompei Na-K ATP-aza); atunci este necesară monitorizarea Mg^{2+} seric (N= 1,7-2,8 mEq/l). Când Mg^{2+} seric este sub 1 mEq/l, trebuie administrat $MgSO_4$ 50% 2 ml (1g). Alternativ $MgSO_4$ se poate administra oral 3g la 6 h (4 doze).
  - *terapia iv cu potasiu* se recomandă în: a) *hipopotasemiile severe* (<3mEq/l), simptomatice sau când potasiul nu poate fi administrat pe cale digestivă; b)

hipokaliemiile asociate cu aritmii cardiace, miopatie severă, paralizie periodică familială; c) tratamentul iv trebuie *monitorizat* cu ajutorul ECG şi valorilor potasemiei; d) se administrează perfuzie iv *KCl 100 mEq în 1 litru soluţie fiziologică salină*, într-un ritm de 100 ml/h - care eliberează 10 mEq KCl /h. ***Nu se va depăşi niciodată un debit de 1,5 g/h: risc de moarte subită.*** Pe măsură ce manifestările cardiace se ameliorează şi funcţia muşchilor respiratori se reface, perfuzia iv este diminuată sau se face discontinuu iar ulterior se trece pe terapie orală; e) administrarea K în *hipopotasemiile severe* se face pe cale iv, preferabil venă centrală sau venă periferică (atenţie - risc de flebită). Se preferă ca vehicul serul fiziologic în loc de dextroză, deoarece aceasta creşte nivelul insulinei care duce la intrarea potasiului în celulă; f) oricât ar fi de scăzut K^+ seric şi cât de alarmante aritmiile cardiace, ***soluţia de KCl nu trebuie injectată direct în venă*** deoarece se poate dezvolta o hiperkaliemie ameninţătoare de viaţă cu oprire cardiacă.

Diuretice economizatoare de potasiu

Acţionează prin diferite mecanisme la nivelul tubilor colectori medulari şi corticali şi inhibă secreţia de K^+. Folosirea acestor droguri presupune o funcţie renală normală. *Combinaţia de potasiu şi economizatoare de K* este utilizată în special în insuficienţa cardiacă cronică, ciroză hepatică, hipokaliemia cauzată de secreţia ectopică de ACTH în care pierderea de potasiu poate fi excesivă.

Mod de administrare:

- **Spironolactona** - 25-50 mg la 6 ore. Efectul este observat dupa 48 ore.
  Doza maximă =400 mg/zi
  Efecte adverse: hiperkaliemie, ginecomastie, dureri de sâni, scăderea libidoului la femei, impotenţă, sindrom de depleţie de sodiu.
- **Triamteren** : 50 mg (1 cp) de 2 ori pe zi, apoi 100 mg de 2 ori pe zi.
  Efecte adverse: hiperkaliemie, depleţie de sodiu, acidoză metabolică, rar anemie megaloblastică (mai ales la cirotici), litiază renală, nefropatie interstiţială.
- **Amilorid** – tb 5 mg, 1-2 tb/zi
  Efecte adverse minime: hiperkaliemie şi acidoză metabolică.

Alte tratamente: betablocante (propranolol, atenolol).

Tratamentul în Sindromul Bartter:

- suplimentare de potasiu şi spironolactonă;
- betablocante care inhibă secreţia de renină şi controlează hiperreninemia şi hiperaldosteroninemia: propranolol 40-80 mg/zi;
- inhibitori ai sintezei prostaglandinelor (AINS);
- inhibitori ACE care au acelaşi efect ca şi betablocantele.

Important pentru estimarea potasiului total şi a deficitului de potasiu:

- concentraţia serică de K^+ ar trebui folosită numai ca un ghid orientativ pentru

estimarea magnitudinii deficienței de potasiu;
- cantitatea totală de potasiu din organism este proporțională cu masa musculară şi greutatea;
- masa musculară scade cu vârsta şi este mai mare la B decât la F;
- în general, scăderea cu 1 mEq/l a potasemiei, reflectă un deficit de 150-400 mEq în potasiul total; deficitul de 150 mEq pentru o scădere a kaliemiei cu 1 mEq/l ar trebui aplicat la vârstnici (femei vârstnice) cu masă musculară redusă, în timp ce un deficit de 400 mEq pentru o scădere cu 1 mEq/l a kaliemiei este valabil pentru un bărbat de 20 ani cu masă musculară bine reprezentată;
- la un pacient stabil cu un grad moderat de hipokaliemie (>3 mEq/l) şi fără pierderi acute de potasiu, administrarea de potasiu ar trebui făcută gradat, în doze divizate pe cale orală, pe o durată de zile cu determinări repetate a concentrației de potasiu.

4.6.3. HIPERKALIEMIA

Este **definită** prin creşterea concentrației serice de potasiu peste **5mEq/l.** Peste 7 mEq/l prezintă risc vital, iar peste 9 mEq/l este letală.

4.6.3.1. Diagnostic

Tulburările miocardice sunt aproape constante

- *manifestările (semnele) ECG:*
  - anomalii ale undei T: unde T simetrice, ample, ascuțite (mai ales în derivațiile precordiale);
  - anomalii de conducere auriculară şi auriculo-ventriculară (diminuarea undei P, bloc sino-auricular, blocuri atrio-ventriculare, alungirea PR, perioade Luciani Wenckebach, BAV complet);
  - tulburări de conducere intraventriculare: lărgirea QRS pentru potasemiile foarte ridicate (> 7,5 mmol) care preced tahicardia ventriculară şi fibrilația ventriculară cu oprire circulatorie (vezi Tabelul I).

De remarcat faptul că hipocalcemia, hiponatremia şi acidoza cresc efectele cardiace ale hiperkaliemiei.

- *manifestările clinice* apar mai târziu în raport cu semnele electrice:
  - tulburări de ritm sau colaps brutal, mai ales în caz de acidoză metabolică sau mixtă asociată.

Manifestările neuromusculare periferice

Apar mai rar şi totdeauna mai tardiv decât tulburările miocardice; sunt reprezentate de: oboseală musculară, parestezii peribucale şi la extremități, tulburări senzitive profunde, paralizie flască periferică. Aceste manifestări debutează la membrele inferioare şi apoi se extind spre trunchi şi membrele superioare; mușchii respiratori şi mușchii inervați de nervii cranieni sunt de obicei ocoliți.

Tulburări hormonale şi renale

Hiperkaliemia antrenează creşterea secreţiei de aldosteron prin efectul direct al K asupra corticosuprarenalei. Este stimulată de asemenea secreţia de insulină ca şi eliberarea de adrenalină; intervenţia unui mecanism protector care facilitează intrarea K^+ în celule.

Hiperkaliemia inhibă amoniogeneza renală şi amoniuria; acest defect de acidifiere al urinii favorizează acidoza tubulară hipercloremică (tip IV). Acidoza favorizează hiperkaliemia.

4.6.3.2. Diagnostic etiologic

Trebuie eliminată **pseudohiperkaliemia** ce apare în hemoliză, recoltare cu stază, trombocitoză, leucocitoză severă, mononucleoză.

Hiperkaliemia adevărată se poate produce prin următoarele mecanisme:

- Scăderea excreţiei renale de potasiu;
- Transfer excesiv de potasiu celular spre plasmă;
- Distribuţie anormală de potasiu;
- Aport exogen exagerat.

Scăderea excreţiei renale de potasiu:

- insuficienţa renală acută oligoanurică: hiperkaliemia este consecinţa directă a deficitului total sau aproape total al excreţiei renale de potasiu; ea este prezentă în proporţie crescută indiferent de mecanismul sau cauza insuficienţei renale acute;
- insuficienţa renală cronică în stadiul terminal: trebuie cercetată o cauză supraadăugată (aport excesiv de alimente care conţin potasiu, săruri de potasiu, diuretice antikaliuretice, starea de hipoaldosteronism hiporeninemic din BCR);
- hipoaldosteronismul hiperreninemic din insuficienţa suprarenaliană acută, cu scăderea cortizolului (boala Addison) sau însoţit de cortizol normal; hiperkaliemia este asociată unei deshidratări extracelulare cu hipovolemie şi colaps ameninţător, hiponatremie, acidoză metabolică, hipoglicemie;
- hipoaldosteronismul hiporeninemic din BCR moderată (acidoza tubulară tip IV), frecvent asociată cu nefropatia diabetică, nefropatia interstiţială cronică (din anemia falciformă, toxicitate analgezică, metale grele), nefropatie obstructivă, LES, amiloid, nefropatia asociată sdr. imunodeficienţei, transplantului şi drogurilor (ciclosporina şi AINS);
- medicamente antikaliuretice:
  - **Spironolactona** – inhibitor competitiv al aldosteronului - se fixează pe receptorii aldosteronului de pe celulele tubului colector;
  - **Amiloridul** şi **triamterenul** se fixează pe canalele de sodiu din tubul colector;
  - **Droguri imunosupresoare** (ciclosporina) blochează activitatea Na-K-ATP-azei din tubul distal;
  - **Antibiotice – trimetoprim** - blochează canalele de sodiu din tubul colector şi inhibă Na-K-ATP-aza de la acest nivel;
  - **Medicamente care inhibă producţia de aldosteron**: inhibitorii ACE,

blocanții receptorilor de angiotensina II;
- **Inhibitorii prostaglandinelor (AINS)** – inhibă producția de renină și indirect scad producția de aldosteron;
- **Heparina** – inhibă direct producția de aldosteron la nivelul cortexului suprarenal prin scăderea numărului și afinității receptorilor de angiotensină în zona glomerulară (se produce și la doze mici administrate subcutanat).

Transfer excesiv de potasiu celular spre plasmă

- **Acidoza metabolică sau respiratorie**; în numeroase cazuri de acidoză metabolică organică (acidocetoza, lactică, toxică) kaliemia crește puțin în absența insuficienței renale asociate; hiperkaliemia este mai frecventă în acidozele așa zise minerale (retenție de acid sulfuric sau fosforic) decât în acidozele organice;
- **Distrucții celulare masive** (traumatisme, arsuri, ischemia acută a membrelor); rabdomioliza indusă de lovastatin și cocaină sau liza tumorală care apare spontan sau după chimioterapie (limfoame).

Distribuție anormală de potasiu

- **Deficiența în insulină**: droguri care inhibă eliberarea insulinei endogene (somastatina) pot produce hiperkaliemie la pacienții cu insuficiență renală; hiperkaliemia apare frecvent în diabetul zaharat favorizat de: (1) hipoinsulinism (osmolaritatea legată de hiperglicemie favorizează transferul de potasiu în afara celulei), (2) hipoaldosteronismul hiporeninemic, (3) existența unei insuficiențe renale moderate, (4) în caz de hipertensiune, administrarea de medicamente antikaliuretice, betablocante, inhibitori de enzimă de conversie;
- **Dozele excesive de digoxin** – inhibă activitatea Na-K-ATP-azei în celulele mușchilor scheletici și poate antrena hiperkaliemie. Acest fenomen nu apare la doze terapeutice;
- **Betablocanții neselectivi** pot predispune la hiperkaliemie;
- **Paralizia periodică hiperkaliemică familială** (adinamia episodică ereditară) – boala autosomal dominantă.

Aport exogen exagerat – cauză excepțională, cel mai frecvent asociat unui defect de excreție, din insuficiența renală cronică, eventual asociat cu diuretic antikaliuretic, betablocant sau inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei.

4.6.3.3. Tratament

În practica clinică trebuie reținute trei aspecte importante:

- Orice suspiciune de hiperkaliemie impune efectuarea imediată a unei ECG, înainte de a confirma diagnosticul prin măsurarea kaliemiei;
- Nu există un paralelism strict între nivelul hiperkaliemiei și severitatea manifestărilor ECG; **absența oricărei anomalii pentru o kaliemie peste 6 mEq/l trebuie să suspecteze o falsă hiperkaliemie;**
- Simptomatologia clinică este tardivă și atipică (bradicardie, colaps, oprire cardiacă).

Hiperkaliemia severă asociată cu modificări ECG este o urgență și trebuie tratată adecvat. Dacă modificările ECG suspectează o hiperkaliemie, tratamentul

trebuie inițiat până la confirmarea diagnosticului de către laborator.

Dacă pacientul are *insuficiență renală* trebuie efectuată **dializa de urgență** pentru îndepărtarea potasiului. Până la obținerea efectului prin dializă trebuie luate măsuri de temporizare a efectelor nefavorabile ale hiperkaliemiei:

- **Protecția cardiacă imediată** – calciul gluconat îmbunătățește tranzitoriu ECG, nu modifică potasiul plasmatic; se administrează iv 10-20 ml gluconat de calciu 10% într-un minut. Dacă nu apare îmbunătățirea ECG se poate repeta în intervalul de 3-5 minute până la doza de 3-5 g de gluconat de calciu.
- **Măsuri ce favorizează pătrunderea potasiului din spațiul extracelular în cel intracelular** în scopul scăderii rapide a K^+ seric:
  - administrarea iv concomitentă de **insulină și glucoză (pentru a preveni hipoglicemia)** este cea mai rapidă măsură (în circa 15 minute) de scădere a K^+ seric; 10 u insulină ordinară în 50 ml de dextroză 50%. Nu se va administra glucoză fără insulină, deoarece glucoza poate crește tranzitor osmolaritatea ducând la creșterea K^+ seric;
  - **beta agoniștii**: inhalarea de doze mari de beta agoniști - albuterol (10-20 mg) în 10 minute (concentrație de 5 mg/ml) sub control cardioscopic; perfuzii cu salbutamol 0,1-0,2 mg sau isoproterenol 0,2-0,4 μg/kg/min; se realizează scăderea K^+ seric ca urmare a intrării sale în celulă;
  - administrarea de **bicarbonat** – favorizează pătrunderea potasiului în celulă, dar nu la fel de eficient ca infuzia de insulină cu glucoză. Efectul asupra potasiului seric începe după 3-4 ore. Are indicație în special dacă pacientul are acidoză metabolică severă (bicarbonați < 10 mEq/l); poate antrena încărcare volemică. Alcalinizarea cu soluție de bicarbonat de sodiu izotonic 14‰, iv, perfuzie continuă 500 ml în medie, în 1-2 ore; soluție hipertonă de bicarbonat demimolar 42%, 1-2 f de 20 ml, în injecție iv., direct, repetat 1-2 ori la 10 min interval sau perfuzie iv continuă, nedepășind 250 ml în 30-60 min (risc de hiperosmolaritate și supraîncărcare sodată); în insuficiența renală oligo-anurică sau în insuficiența cardiacă soluția de bicarbonat de sodiu trebuie administrată cu prudență (din cauza aportului sodat).

- **Măsuri ce urmăresc îndepărtarea potasiului din organism**
  - **diureticele** sunt eficiente la pacienții care au funcție renală normală, efectul fiind limitat la pacienții cu insuficiență renală;
  - **rășini schimbătoare de ioni**: în intestin rășinile fixează potasiul în schimbul sodiului; Kayexalate polystyrene de sodiu sau de calciu administrat per os sau în clismă îndepărtează potasiul la schimb cu sodiul, în cantități echivalente. Se administrează 30-60 g/doză. Efectul începe la 1-2 ore după administrare. Răspunsul este mai rapid după administrarea rășinei prin clismă, în doza de 60-120 g. Clisma trebuie reținută 30-60 minute. Administrarea acestei rășini trebuie făcută cu precauție, deoarece crescând cantitatea de sodiu poate crește încărcarea volemică și poate precipita edemul pulmonar acut;
  - **hemodializa sau dializa peritoneală** sunt cele mai adecvate metode de

epurare extrarenală a potasiului; metoda este extrem de eficace în ameliorarea tulburărilor de ritm, determinând scăderea kaliemiei cu 1 mEq/l sau mai mult în 30-60 minute. Hemodializa este de cinci ori mai eficace decât dializa peritoneală şi permite corectarea eficientă şi a acidozei metabolice şi a hiponatremiei. Dializa peritoneală este mai puţin eficace decât administrarea de kayexalate şi nu permite sustragerea a mai mult de 10-12 mmol potasiu/oră.

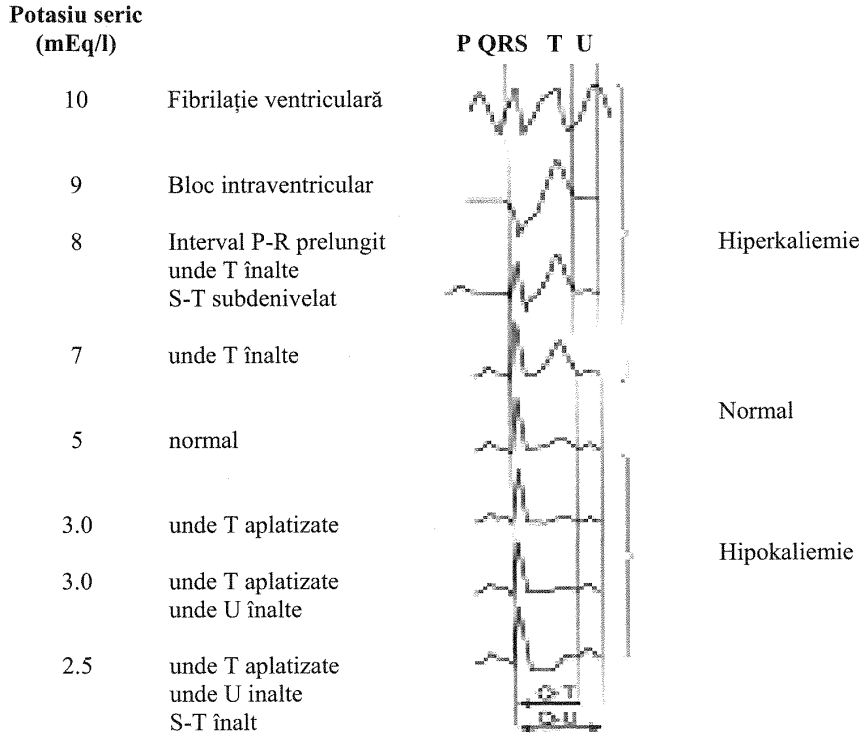


Figura 2. Reprezentare schematică a modificărilor electrocardiografice şi a valorilor potasiului seric.

Prevenirea recidivelor hiperkaliemice se realizează prin:

- regim alimentar sărac în potasiu (limitarea consumului de legume şi fructe);
- evitarea episoadelor de post care pot creşte mişcarea potasiului în afara celulei, datorată în parte reducerii secreţiei de insulină;
- priza zilnică de Kayexalate (15 g/zi dacă este necesar);
- evitarea medicamentelor care interferează cu mişcarea potasiului din spaţiul extracelular în spaţiul intracelular; tratamentul acidozei metabolice la pacienţii cu boală cronică de rinichi prin administrarea de alkali şi menţinerea

bicarbonatului în limite normale;

- evitarea medicamentelor care interferează cu excreția renală de potasiu: economizatoare de potasiu, AINS, inhibitori ai sistemului renină – angiotensină - aldosteron (inhibitorii enzimei ce conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor de angiotensină II, inhibitorii direcți de renină, betablocantele neselective);
- la grupuri selectate de pacienți poate fi folosită pentru stimularea excreției urinare de K^+- medicație cronică cu diuretice de ansă;
- terapie specifică - în funcție de boala de fond. De ex. pacienții cu insuficiență adrenală necesită terapie de substituție cu glucocorticozi şi mineralocorticoizi. La pacienții cu paralizie periodică hiperkaliemică pot fi folosiți profilactic aerosoli cu albuterol pentru a preveni hiperkaliemia şi slăbiciunea musculară indusă de efort.

4.7. ECHILIBRUL FOSFOCALCIC

4.7.1. Calciul

Menținerea unei concentrații stabile de calciu este foarte importantă pentru organism deoarece calciul este un element esențial care participă la numeroase mecanisme celulare. Este unul din principalii constituenți ai țesutului osos. Sub formă ionizată, constituie un element cheie al semnalizării intracelulare, coagulării sangvine şi altor reacții enzimatice; intervine în procesele de exo- şi endocitoză, în transmisia neuromusculară sau contractilitatea musculară.

Conținutul total de calciu evaluat la un bărbat de 70 kg este de aproximativ 1,3 kg, din care 99% se găseşte în oase şi dinți, ~1% în celulele țesuturilor moi şi mai puțin de 0,1% în compartimentul extracelular. În plasmă calciul se prezintă sub trei forme: 40% legat de albumină, 15% legat de unii anioni (citrat, fosfat, sulfat) şi 45% calciu liber ionizat, singura formă activă biologic). Normal, calcemia este 2,25 şi 2,65 mmoli/l respectiv 9-10,5 mg/dl.

În menținerea homeostaziei calciului intervin reglări ale fluxului de calciu la nivel intestinal, renal şi osos.

4.7.1.1. Absorbția digestivă

Absorbția digestivă a calciului depinde de mai mulți factori:

- *Cantitatea ingerată* este legată de obiceiurile alimentare; un adult normal ingeră 1000 mg Ca^{2+} pe zi, din care aproape 400-500 mg pot fi absorbite; 300 mg de calciu din secrețiile digestive sunt pierdute prin scaun, ducând la o absorbție netă de 100-300 mg; în stare echilibrată această cantitate este eliminată prin urină;
- *Absorbția calciului* se efectuează numai la nivelul părții proximale a intestinului subțire şi este stimulată de vitamina D activă şi inhibată de glucocorticoizi;
- *Formarea de săruri insolubile* în lumenul intestinal (fosfat de calciu, oxalat de calciu, fosfat de magneziu); acestea nu se absorb indiferent de zona tubului digestiv;

- *Tranzitul intestinal*: tranzitul intestinal accelerat conduce la o absorbție intestinală scăzută de calciu.

4.7.1.2. Reabsorbția renală

Eliminarea zilnică de calciu este de 100-300 mg pe zi. În condiții normale, de bilanț calcic echilibrat, calciuria este în general echivalentă cu absorbția digestivă. În realitate, ea reprezintă fluxul net de intrări provenind din tubul digestiv şi din os. Astfel, calciuria din 24h (normal 0,1 mmol/kg/24h) reflectă absorbția digestivă. Din contră, după o noapte de foame (fără nici o absorbție calcică), calciuria din urina proaspătă, raportată sau nu la creatininurie (normal $\leq$ 0,5 mmol/mmol) reflectă fluxul de origine osoasă.

Numai calciul ionizat este ultrafiltrabil. O cantitate echivalentă a 10.000 mg este filtrat zilnic la nivel glomerular, 98% fiind reabsorbit la nivel tubular. Reabsorbția are loc astfel:

- aproximativ 65% la nivelul *tubului contort proximal*, prin transport activ legat de sodiu; calciuria variază în acelaşi sens cu natriureza: creşte când reabsorbția sodată este crescută (de exemplu, în deshidratările extracelulare);
- 25% în porțiunea ascendentă a *ansei Henle*;
- 10% la nivelul *tubului contort distal*; la acest nivel, reasorbția este supusă unui transfer maximal şi este reglată de parathormon (PTH).

PTH induce o creştere a reabsorbției de calciu la nivelul tubului contort distal. Stimulează deasemeni activitatea 1-alfa hidroxilaza din tubul contort proximal (care produce creşterea sintezei de 1,25(OH)2 D3), diminuarea reabsorbției de fosfat (determinand hipofosforemie) şi de bicarbonat (favorizează acidoza metabolică). De menționat de asemenea că, în caz de hiperparatiroidism, deşi reabsorbția calciului este crescută, calciuria rămâne importantă prin creşterea sarcinii filtrate, secundar hipercalcemiei, explicând riscul litogen.

Reabsorbția tubulară de calciu este crescută în anumite afecțiuni genetice (hipercalcemia hipocalciurică familială), în alcaloză, după anumite medicamente (tiazide, litium). Reabsorbția tubulară poate fi diminuată de furosemid, calcitonină, acidoză, hipofosforemie, hipomagneziemie.

4.7.1.3. Fluxul osos

Remodelarea osoasă este permanentă, atât pentru osul trabecular, cât şi pentru osul cortical. Remodelarea începe printr-un ciclu de resorbție realizat de osteoclaste, urmat de un ciclu de reconstrucție. Reconstrucția se face în două etape, prima fiind osteogeneza prin osteoblaste care produc os osteoid necalcificat. Acesta va fi mineralizat în al doilea timp, după cincisprezece zile, la nivelul bordurii osteoide. Există un cuplaj osteoresorbție-osteosinteză care leagă intim aceste două procese.

Reglatorii sistemici principali ai remodelajului osos sunt PTH, vitamina D3, calcitonina (inhibă osteoclastele). Există şi alți factori sistemici de reglare a calcemiei: hormonii tiroidieni, hormonul de creştere, hormonii sexuali, glucocorticoizii, unii agenți farmacologici (bifosfonați).

PTH induce o activare a osteoblastelor şi osteoclastelor (indirect pentru că acestea nu prezintă receptori specifici pentru PTH). Niveluri crescute de PTH vor antrena o resorbţie osoasă importantă care depăşeşte capacitatea de osteoformare, ceea ce explică hipercalcemia şi atingerea osoasă. Vitamina D3 creşte resorbţia osoasă, printr-un mecanism independent de PTH. Aceasta permite eliberarea de calciu şi fosfor pentru mineralizare. Vitamina D3 are un efect direct asupra mineralizării osoase şi osteoformării.

4.7.1.4. Reglarea calcemiei

Principalii reglatori ai calcemiei sunt *PTH şi vitamina D3*. Sinteza acestora este modulată de *variaţiile calcemiei.*

PTH induce creşterea calcemiei prin mobilizarea osoasă şi creşterea reabsorbţiei tubulare distale de calciu. Vitamina D3 induce o creştere a calcemiei prin mobilizarea din stocul osos şi creşterea absorbţiei digestive.

Hipocalcemia stimulează secreţia de PTH, care secundar determină formarea de calcitriol. PTH creşte eliberarea fosfatului de calciu din oase şi excreţia fosfatului urinar, în timp ce calcitriolul creşte absorbţia de fosfat de calciu intestinal. Ambii hormoni reduc excreţia urinară de calciu. Efectul net este creşterea concentraţiei calciului plasmatic cu modificări mici în concentraţia fosfatului plasmatic. Această secvenţă se inversează în condiţiile hipercalcemiei sau a calciului crescut în dietă astfel că secreţia de PTH şi producţia de calcitriol sunt diminuate.

PTH contribuie la reglarea echilibrului acido-bazic în prezenţa unei suprasarcini acide. Scăderea pH-ului extracelular stimulează secreţia de PTH şi creşte excreţia de fosfaţi care vor tampona la nivel renal ionii de H^+. Un al doilea mecanism prin care se minimizează scăderea pH-ului este tamponarea de către os a excesului de acid.

Variaţiile calcemiei sunt percepute de *receptorii senzitivi pentru calciu* (CaSR). Aceştia sunt exprimaţi la suprafaţa celulelor paratiroidiene, tubulare renale, osoase şi induc un răspuns celular adecvat. La nivelul celulelor paratiroidiene, în funcţie de calcemia ionizată, va fi o creştere sau diminuarea a eliberării de PTH (pe termen scurt), a sintezei de PTH (termen mediu) şi a numărului de celule producătoare de PTH (termen lung).

- Calcemia crescuta scade CaSR determinând scăderea PTH ce are ca şi consecinţă eliminarea crescută de calciu la nivel renal;
- Calcemia scăzută induce o creştere a CaSR, cu creşterea PTH şi în consecinţă, reabsorbţia de calciu la nivel renal.

În patologie, receptorii pentru calciu sunt implicaţi în două afecţiuni ereditare, legate de activarea sau inactivarea acestor receptori: hipocalcemia familială cu hipercalciurie şi hipercalcemia familială cu hipocalciurie. În terapeutică, agoniştii receptorilor pentru calciu (calcimimetice) permit reducerea secreţiei de parathormon. S-a conturat astfel o clasa nouă terapeutică, singurul reprezentant al acestei fiind reprezentat de cinacalcet.

4.7.1.5. Hipercalcemia

Diagnosticul hipercalcemiei este biologic: creşterea calciului ionizat din plasmă peste 1,32 mmol sau a calcemiei totale peste 2,65 mmol/l. Majoritatea hipercalcemiilor sunt descoperite întâmplător cu ocazia unei determinări a calcemiei totale. Semnele clinice sunt frecvente dacă calcemia este superioară la 3 mmoli/l.

4.7.1.5.1. Diagnostic

Manifestările clinice depind de rapiditatea creşterii calciului şi de toleranţa individuală. Hipercalcemia acută este rară şi angajează rapid prognosticul vital. Apare în caz de creştere rapidă a calcemiei, cu calcemia corectată (în funcţie de nivelul albuminei serice) peste 3,5 mmol/l.

Semnele clinice în **criza acută hipercalcemică** sunt:

- tulburări de vigilenţă cu agitaţie, delir, uneori convulsii;
- dureri abdominale, vărsături, ileus;
- febră, tahicardie, deshidratare globală, chiar colaps sau şoc;
- insuficienţă renală acută;
- risc de oprire cardiacă prin fibrilaţie ventriculară.

Semnele clinice în **hipercalcemia cronică** sunt de cele mai multe ori absente când hipercalcemia este moderată şi devin frecvente când hipercalcemie este severă (peste 3 mmol/l) sau gravă (peste 3,5 mmoli/l). Semnele clinice cele mai întâlnite sunt:

- astenie;
- deshidratare globală;
- tulburări neurologice şi psihice: a) sindrom depresiv, sindrom demenţial, psihoză delirantă; b) cefalee, insomnii, tulburări de vigilenţă; b) hipotonie şi slăbiciune musculară, hiporeflexie osteo-tendinoasă.
- tulburări cardiovasculare: tahicardie, tulburări de ritm, modicări ECG: QT scurt, PR lung ± BAV gr 1, unde T plate;
- tulburări digestive: anorexie, scădere ponderală, constipaţie, chiar greţuri/ vărsături ± ileus paralitic, dureri abdominale difuze, ulcere digestive;
- tulburări renale: sindrom poliuro-polidipsic, litiază renală calcică, nefrocalcinoză, insuficienţă renală cronică, insuficienţă renală funcţională (deshidratare);
- semne osoase în raport cu etiologia: cancer, mielom, hiperparatiroidism;
- calcificări ectopice: rinichi: nefrocalcinoză, artere: mediacalcoză, ochi: cornee, conjunctivă, timpan: surditate, articulaţii: condrocalcinoză, piele: prurit, pancreas: pancreatită acută (hiperparatiroidie primitivă).

De menţionat că principalul risc legat de un diagnostic tardiv a unei hipercalcemii cronice este evoluţia unei insuficienţe renale cronice, afectare vasculară (mediacalcoză), afectare osoasă (în caz de hiperparatiroidism primar subiacent).

În faţa unei calcemii totale peste 2,6 mmoli/l (normal 2,2 – 2,6 mmoli/l) se va acţiona astfel:

Se elimină cauzele de eroare:

- eroare de dozaj: se va face o a doua prelevare;

- eroare de prelevare: calcemia este majorată de ortostatism, stază venoasă prin garou;
- eroare de interpretare legată de variații mari ale albuminemiei: de exemplu hiperalbuminemia poate sa conducă la o falsă hipercalcemie în timp ce o hipoalbumiemie (ex: sdr nefrotic) poate conduce o falsă hipocalcemie.

Se calculează calcemia totală corectată, în milimoli prin formule care țin cont de albuminemie sau de proteinemie:

- calcemie corectată = calcemia determinată ± (40 – albuminemia) x 0,02
- calcemia corectată = calcemia determinată + (0,55 +[proteinemia/160])

Dozarea calciului ionizat: Ca^{++} normală = 1,15 – 1,35 mmoli/l ; variază cu pH ul, crește în acidoză și diminuă în alcaloză. Hipercalcemie = Ca^{++} > de 1,35 mmoli/l.

4.7.1.5.2. Cauzele hipercalcemiilor

Cauzele hipercalcemiilor pot fi sistematizate astfel:

Hipercalcemii legate de creșterea PTH	**Hipercalcemii fără creșterea PTH**
• Hiperparatiroidism primar: - adenom sporadic (85%); - hiperplazie (10%) asociată uneori cu neoplazia endocrină multiplă tip 1 sau 2; - carcinom (5%) • Hipercalcemie familială cu hipocalciurie	• Afecțiuni neoplazice: mielom, cancere, în special epidermoide; • Hipervitaminoză D - intoxicație; - sinteză excesivă în afecțiuni granulomatoase (sarcoidoză, tuberculoză, unele limfoame); • Endocrinopatii: hipertiroidie, insuficiență suprarenaliană • Imobilizare prelungită la subiecți cu *turnover* osos crescut (Paget, la tineri) • Terapeutice: tiazide, litium • Intoxicații cu vitamina A • Sindrom lapte-alcaline

Hiperparatiroidism (HPT) primar este cauza cea mai frecventă de hipercalcemie (50% din cazuri), fiind detectată de obicei întâmplator. Secreția crescută de PTH este datorată unui *adenom benign* (80-90%), *hiperplazie difuza* (10-15%), rar *carcinom*. Boala este mai frecventă la femei (după menopauză) decât la bărbați. HPT primar produce rar hipercalcemie amenințătoare de viață. Se poate asocia cu hipertensiune, dislipidemie, diabet, afectare cardivasculară (crește rata mortalității). Leziunile osoase întâlnite sunt reprezentate în principal de osteopenie și mai rar de *osteitis fibrosa.*

Neoplazia endocrină multiplă (MEN) este o afecțiune autosomal dominantă, caracterizată prin tumori ale glandei paratiroide, ale hipofizei și ale pancreasului,

determinată de mutația unor gene situate pe cromozomul 11q13 (*MEN1*), în tipul MEN1 sau pe cromosomul 10 (*RET*) în tipul MEN2.

Hipercalcemia indusă de medicamente: 5-10% din pacienții tratați cu litium prezintă niveluri crescute de PTH, mediate probabil prin interacțiunea litiului cu CaSR care modifică set-pointul pentru secreția de PTH. Hipercalcemia este reversibilă. Intoxicația cu vitamină A (100.000 U/zi sau analogi de vitamină A folosiți în dermatologie) poate cauza hipercalcemie, probabil prin creşterea osteoclastelor care mediază resorbția osoasă. Diagnosticul este pus pe baza contextului clinic şi prin decelarea unor valori crescute de 25(OH)D. Hipercalcemia este o complicație a tratamentului cu tiazidice cu mecanism incert. Sindromul lapte alcaline se caracterizează prin hipercalcemie, alcaloză şi insuficiență renală şi este cauzat de ingestia unor cantități mari de lapte şi antiacide.

Imobilizarea poate produce o creştere a resorbției osoase, scăderea ratei de formare a osului şi hipercalcemie.

Boala granulomatoasă: hipercalcemia este observată în 10% din pacienții cu sarcoidoză prin creşterea producție de 1,25 (OH)2 D din situsuri nonrenale (macrofagele din sarcoid produc calcitriol); poate apare hipercalcemia şi în alte granulomatoze ca Wegener, lepră.

Hipercalcemii moderate pot fi surprinse în endocrinopatii nonparatiroidiene: tirotoxicoze (turnover osos crescut, PTH şi 1,25(OH)2D scăzut), feocromocitom, insuficiență adrenală, tumori pancreatice.

4.7.1.5.3. Tratament

Etiologic:

- frecvent este suficient, dacă hipercalcemia este moderată;
- în hiperparatiroidismul primar: tratament chirurgical – extirparea tumorii (cancer sau adenom) sau indepărtarea chirurgicală 7/8 din paratiroide (hiperplazia difuză);
- neoplazie solidă – tratament chirurgical şi/sau radiochimioterapeutic; paliativ în caz de neoplazii depăşite;
- mielom multiplu – chimioterapie ± autogrefă;
- iatrogenie – întreruperea tratamentului hipercalcemiant;
- granulomatoză – corticoterapie în caz de sarcoidoză, pentru alte granulomatoze, corticoterapia poate fi asociată tratamentului specific;
- tireotoxicoză – propranolol (β blocant, per os sau iv) are un efect rapid.

Simptomatic

- trebuie adaptat gravității hipercalcemiei;
- rehidratarea este prima etapă indispensabilă în tratamentul oricărei hipercalcemii: a) în hipercalcemiile < 3 mmoli/l şi asimptomatice, este posibil tratamentul

ambulator printr-un aport lichidian crescut; b) în hipercalcemiile > 3 mmoli/l şi/sau simptomatice se va face perfuzii iv şi spitalizare: 2-6 litri solutie salină izotonă/zi ± KCl în caz de hipokaliemie asociată;

- modificări ale regimului alimentar şi tratamentului: diminuarea raţiei de calciu prin evitarea laptelui şi produselor de lapte, consum de apă săracă în calciu; întreruperea oricărui tratament hipercalcemiant, întreruperea tratamentului digitalic (risc de intoxicaţie);
- bifosfonaţi (±calcitonină) sunt utilizaţi pentru orice hipercalcemie gravă sau simptomatică; calcitonina este mai rar utilizată, are avantajul unei acţiuni rapide şi unui efect antalgic;
- diureză forţată cu furosemid (puţin utilizată) – diureticele de ansă cresc calciuria, mai ales în doze mari, iv (100 mg furosemid la 2 h); însă după corectarea prealabilă a volemiei.

Cazuri particulare

- Corticoterapia: blochează sinteza de calcitriol (inhibă 1,25 hidroxilaza) şi deci absorbţia digestivă a calciului; au acţiune inhibitoare asupra proliferării celulelor inflamatorii. Corticoterapia orală 0,5-1 mg/kg corp/zi nu este eficace decât în anumite tipuri de hipercalcemie: a) granulomatoze (alternativa la clorochin, ketoconazol); b) intoxicaţii vitaminice , consumatori de lapte şi alcaline; c) hemopatii maligne (mielom multiplu, limfoame); d) normalizarea calcemiei este lentă (1-2 săptămâni);
- Epurația extra-renală: hemodializa cu un dializat sărac în calciu; efectul este imediat, dar tranzitoriu. Indicaţii: a) hipercalcemii ameninţătoare de viaţă pe termen scurt; b) hipercalcemii cu insuficienţă renală acută oligo-anurică;
- Cinacalcet: calcimimeticele inhibă secreţia de PTH; normalizează hipercalcemia în cursul hiperparatiroidismului inoperabil.

În sinteză, mijloacele terapeutice folosite în hipercalcemii sunt:

Hipercalcemii moderate sau asimptomatice (2,6 – 3 mmoli/l)	Hipercalcemii severe sau sipmtomatice (3-4 mmoli/l)	Hipercalcemii grave (>4 mmoli/l)
Regim Hidratare, cel mai frecvent orală Steroizi, dacă etiologia o recomandă	Hidratare intravenoasă, apoi diuretice de ansă şi hidratare. Calcitonină Bifosfonaţi	Măsurile terapeutice precedente. Hemodializă

4.7.1.6. Hipocalcemia

Hipocalcemia prezintă cauze variate, printre cele mai frecvente menţionând deficienţa de vitamină D, hipoparatiroidismul, anomalii ale metabolismului magneziului sau medicamentoasă (calcitonina, cinacalcet, fenitoina etc.) (vezi tabelul 1). Diagnosticul hipocalcemiei impune confirmări prin măsurători repetate, care trebuie ulterior corelate cu albumina serică, ştiindu-se faptul că, în plasmă, calciul circulă legat de

albumină. Astfel, fiecare reducere cu 1g/dl a albuminei serice va scădea valoarea calciului total cu 0,8 mg/dl, fără a afecta valoarea calciului ionic şi deci fără a produce semne de hipocalcemie.

Tabelul 1. Principalele cauze de hipocalcemie.

Hipoparatiroidism
- afecţiuni genetice
- post-chirurgical
- afecţiuni autoimune
- post-radioterapie
- infiltrare paratiroidiană (granulomatoasă, neoplazică)
- post radioterapie
Deficienţa de vitamina D
Medicamente
- inhibitori ai resorbţiei osoase (bifosfonaţi, calcitonina), în special asociaţi cu deficienţa de vitamina D
- cinacalcet
- chelatorii de Ca (EDTA, citratul)
- foscarnet
- fenitoina (datorită conversiei vitaminei D în metaboliţi inactivi)
Hipomagneziemia (ce poate inhiba secreţia de PTH sau induce o rezistenţă la PTH)
Alte cauze
- liza tumorală
- pancreatita acută
- alcaloza metabolică
- sepsis

4.7.1.6.1. Clinic

Principala formă de manifestare clinică a hipocalcemiei o constituie tetania. Simptomele de tetanie pot fi moderate (acroparestezii, crampe musculare) sau severe (laringospasm, convulsii) fiind secundare creşterii excitabilităţii neuromusculare. Hipocalcemia devine manifestă la un nivel al calciului seric între 7 şi 7,5 mg/dl (1,8-1,9mmol/l), însă ea poate fi influenţată şi de modificări patologice concomitente ale echilibrului acido-bazic, ale magneziemiei sau ale potasiului seric.

Simptomele debutează de obicei cu parestezii peri-orale sau la nivelul extremităţilor. Aceste simptome pot provoca hiperventilaţie, conducând la alcaloza respiratorie, creşterea pH-ului arterial, putând exacerba parestezиile. Simptomele motorii de tetanie includ rigiditate, mialgii, spasme şi crampe musculare. Aceste manifestări pot merge până la spasm al musculaturii respiratorii şi al glotei cu insuficienţa respiratorie acută. Manifestările vegetative includ hiperdiaforeză, bronhospasm sau colică biliară.

Clinic, hipocalcemia este pusă în evidenţă cu ajutorul semnului Trousseau (menţinerea unei presiuni peste TA sistolică timp de 3 minute determină contracţie involuntară a muşchilor mâinii în caz de hipocalcemie) sau Chvostek (spasm anormal al muşchilor faciali care este evidenţiat prin percuţia uşoară a nervului facial).

4.7.1.6.2. Paraclinic

Pe lângă dozarea calciului total şi a calciului ionic, o importanţă deosebită o au dozarea parathormonului, a magneziului seric, a fosforului, a fosfatazei alcaline, a amilazemiei sau a nivelului seric de vitamină D.

PTH - a) este scăzut în caz de hipoparatiroidism; b) poate fi crescut la pacienţii cu boală cronică de rinichi sau deficit de vitamină D; c) poate fi normal sau scăzut la pacienţii cu hipomagneziemie concomitentă.

Magneziu – hipomagneziemia (Mg <0,8 mEq/l) poate cauza hipocalcemie prin inducerea unei rezistenţe la acţiunea PTH (pseudohiperparatiroidism).

Fosfor – hiperfosfatemia asociată cu hipocalcemia reprezintă semne caracteristice pentru hipoparatiroidism/pseudohipoparatiroidism.

Fosfataza alcalină - niveluri ridicate sunt frecvent întalnite în osteomalacia secundară deficitului sever în vitamina D.

Amilazemia – este utilă pentru diagnosticul pancreatitei acute.

Vitamina D – deficitul de 25 (OH) vitamina D poate avea origine carenţială sau secundară bolii renale cronice.

4.7.1.6.3. Tratament

Tratamentul hipocalcemiei se face în funcţie de severitatea şi de cauza subiacentă. Astfel, pacienţii cu hipocalcemie severă, simptomatică, trebuie trataţi cu calciu intra-venos, în timp ce cei cu simptome moderate, însă cu un calciu seric mai mare de 7,5 mg/dl pot fi trataţi cu preparate de Ca per os. În cazul deficitului concomitent de magneziu, acesta trebuie de asemenea să fie corectat.

Hipocalcemia secundară hipoparatiroidismului beneficiază pe lângă administrarea de calciu (1-1,5 g calciu elemental/zi) şi de administrarea concomitentă de vitamina D activă, începând cu 0,25 micrograme de 2 ori pe zi cu creşterea progresivă a dozei până la corectarea hipocalcemiei.

În cazul carenţei de vitamina D, definită ca niveluri de 25(OH) vit. D <20 ng/ml, se recomandă administrarea de vitamina D2 sau D3 50.000 UI, o dată pe săptămână timp de 6 săptămâni, urmată apoi de administrarea de 800-1.000 UI/zi.

4.7.2. Fosforul

La fel ca şi calciul, fosforul se găseşte predominant în oase sub formă de cristale de hidroxi-apatită. Aproximativ 125-150 mg de fosfor intră şi ies din fluidul extracelular în fiecare zi ca rezultat al remodelării scheletale. La adulţi balanţa fosforului osos este aproape de 0. Deoarece capacitatea rinichiului în excreţia fosforului este mare, variaţiile ratei remodelării osoase şi cantitatea de fosfor schimbată zilnic între os şi lichidul extracelular nu afectează substanţial nivelul de fosfor, dacă rata filtrării glomerulare nu este mai mică de 40 ml/min/1,73 m^2.

Aproximativ 60-70% din aportul de fosfor este absorbit de tractul intestinal. Cantitatea netă de fosfor ce ajunge în lichidul extracelular este de aproximativ 600-800 mg/zi. Cea mai mare parte a fosforului anorganic din plasmă este o formă ultrafiltrabilă, 60-70% din cantitatea de fosfor filtrată fiind reabsorbită la nivelul

tubului contort proximal - locul primar al reglării secreției de fosfor. PTH reglează excreția de fosfor, la nivelul tubului contort proximal scăzând reabsorbția fosforului, influențând astfel transportul lui în tubul distal.

În reglarea homeostaziei foforului, un rol deosebit de important îl are *FGF 23* (factorul de creştere al fibroblaştilor), acesta fiind principalul hormon fosfaturic FGF 23 este produs în principal de ostoblaşti, dar se găseşte în cantităţi mici şi în alte ţesuturi. Receptorii FGF 23 sunt localizaţi în tubul proximal determinând inhibarea reabsorbţiei de fosfor şi scăderea producţiei de calcitriol. La pacienţii cu boală cronică de rinichi, nivelurile serice ale FGF23 cresc pe măsură ce funcţia renală se deteriorează, fiind însoţită de o creştere a nivelului de fosfat, de o secreţie semnificativă de PTH şi de o scădere a nivelurilor de vitamina D activă. Deoarece creşterea FGF23 precede scăderea vitaminei D active, se pare că FGF 23 joacă un rol important în dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar bolii cronice de rinichi.

4.7.2.1. Hiperfosfatemia

Principalele cauze de hiperfosfatemie sunt reprezentate de sindromul de liza tumorală, rabdomioliză, hemoliza masivă, acidoza lactică, cetoacidoza diabetică, ingestia de laxative ce conţin fosfaţi şi nu în ultimul rând boala renală cronică.

Tratamentul hiperfosfatemiei diferă în funcţie de modul de instalare, astfel:

- forma acuta, asociată cu hipocalcemia, poate fi ameninţătoare de viaţă; dacă funcţia renală este normală, tratamentul constă în administrarea de soluţii saline, iar în cazul insuficienţei renale concomitente se poate recurge la hemodializă;
- forma cronică, asociată bolii renale cronice, beneficiază de măsuri ce vizează scăderea absorbţiei intestinale a fosforului prin intermediul unei diete sărace în fosfor (fără a influenţa însă negativ statusul nutriţional) sau cu ajutorul chelatorilor de fosfor (vezi secţiunea referitoare la tratamentul tulburărilor metabolismului mineral asociat bolii cronice de rinichi).

4.7.2.2. Hipofosfatemia

Poate să apară secundar scăderii absorbţiei intestinale (aport alimentar scăzut, diareea cronică, administrarea cronică de antiacide), a eliminării urinare crescute (hiperparatiroidism, deficit de vitamină D) sau a redistribuţiei fosforului din spaţiul extracelular în cel intracelular (administrarea de insulină, glucoză, adrenalină, alcaloza respiratorie).

Hipofosfatemia este cel mai frecvent asimptomatică, nu necesită tratament specific ci doar al cauzei subiacente.

Bibliografie selectivă

- Chatoth D., Andreoli T. Disorders of extracellular volume. In: Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds). Mosby, Edinburg, 2003.
- Chen S., Jalandhara N., Battle D. Evaluation and management of hyponatremia: an emergent role of vasopressin receptor antagonists. Nature Clin Practice Nephrol 2007; 3: 82-95.

- Ciocâlteu Al. Tratat de nefrologie. Ed. Național, Bucuresti, 2006.
- Cooper, M. S., Gittoes, N. J. Diagnosis and management of hypocalcaemia. BMJ 2008.
- Covic A. et al. Hemodializa-Principii teoretice şi practice, Casa Editorială Demiurg, 2010.
- Holick, M. F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007.
- Michael R. Clarkson, Clara N. Magee, Barry M. Brenner: The Kidney, 8th edition, Saunders, 2010.
- Moulin B., Peraldi M. N. (eds). Nephrologie. Ellipses, Paris, 2005.
- Parikh C., Kumar S., Berl T. Disorders of water metabolism. In: Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds). Mosby, Edinburg 2003.
- Reddy A. Essentials of renal physiology. East Hanover, College Book Publishers, 1999.
- Robert F. Reilly, J. R. Mark A. Perazella et al. Lange Instant Access: Acid-Base, Fluids and Electrolytes 2007.
- Thakker, R. V. Hypocalcemia: Pathogenesis, differential diagnosis, and management. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, sixth edition. American Society of Bone and Mineral Research 2006.
- Ursea N. Tratat de nefrologie. ediția a II-a, Artprint, Bucureşti, 2006.
- Weiner I. D., Linas S., Wingo C. Disorders of potassium metabolism. In: Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds). Mosby, Edinburg, 2003.

CAPITOLUL 5

TULBURĂRILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Echilibrul acido bazic (EAB) asigură menținerea unei concentrații constante de ioni de hidrogen (H^+) în fluidele organismului. Valoarea normală a (H^+) în lichidul extracelular este de 40 nmol/l (cu limite 38-42 nmol/l), şi de 100 nmol/l.' în compartimentul intracelular. Deoarece cantitatea de (H^+) este foarte mică în sânge, aceasta nu se măsoară de rutină. Se măsoară pH-ul, care este exprimat prin log negativ al concentrației ionilor de(H^+) din soluție:

$$\mathbf{pH = - \log (H^+)}$$

Normal, pH-ul arterial se situează între **7,38-7,43**, ceea ce corespunde la o valoare a (H^+) de 38-42 nmol/l. Celulele nu pot funcționa la un pH sub 6,8 sau peste 7,8. pH-ul este menținut în limite strânse în pofida producției continue de acizi în organism:

- acidul carbonic (acid volatil), produs prin metabolismul glucidelor şi lipidelor;
- acizi non carbonici (acid clorhidric, sulfuric, fosforic) produşi prin metabolismul proteinelor.

Pentru menținerea pH-ului în limite normale intervin sistemele tampon intra şi extracelulare, şi secundar plămânul şi rinichiul.

5.1. PRODUCŢIA DE ACIZI ŞI BAZE ENDOGENE

În condiții fiziologice, dieta are cea mai importantă contribuție în producerea endogenă de acizi şi baze. Oxidarea carbohidraților din dietă, a grăsimilor şi a acizilor aminați produce CO_2. Din metabolismul celular, iau naştere zilnic în jur de 15000 mmoli de CO_2. Acesta se combină cu apa din sânge şi formează acidul carbonic (H_2CO_3). Reacția este catalizată de anhidraza carbonică (CA), enzimă prezentă în țesuturi şi globulele roşii, absentă în plasmă. H_2CO_3 se disociază în CO_2 şi H_2O. CO_2 este eliminat prin plămâni (*acid volatil*).

$$\mathbf{CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow (H^+) + (HCO_3^-)}$$

Din metabolism se generează şi acizi nonvolatili (*fiçşi*) produşi din: acizi aminați care conțin sulf şi fosfoproteine (se produc acid sulfuric şi acid fosforic),

glucoză (acid lactic şi piruvic), trigliceride (acizii acetoacetic şi beta-hidroxibutiric), nucleoproteine (acid uric), acizi aminaţi cationici (lizină, arginină, histidină).

O dietă normală produce **1 mmol/kg/zi** de *acizi nonvolatili* endogeni. În anumite condiţii se produc acizi şi din alte surse decât dieta: postul prelungit, efortul extenuant, corticoizii (prin creşterea catabolismului proteinelor musculare). Bazele endogene (HCO_3^-), sunt generate din acizi aminaţi anionici din dietă (glutamat şi aspartat) şi din citratul sau lactatul rezultat din metabolismul carbohidraţilor. Dieta vegetariană conţine cantităţi mari de acizi aminaţi anionici şi cantităţi mici de proteine care conţin sulf şi fosfaţi. În general, producţia de acizi depăşeşte pe cea de baze la o persoană care ingeră o dietă tipică europeană. Toţi acizii care sunt produşi trebuie îndepărtaţi din organism pentru menţinerea normală a pH-ului sangvin. Sistemele tampon reprezintă prima linie de apărare contra agresiunii acide: un tampon captează ionii de H^+ sau OH^- dintr-o soluţie pentru a limita variaţiile de pH.

Tamponul *bicarbonat/acid carbonic este principalul tampon extracelular.* El aparţine unui sistem deschis în legătură cu plămânul care elimină CO_2 şi cu rinichiul care regenerează şi reabsoarbe HCO_3^-. Ecuaţia Henderson–Hasselbalch (HH) formulează relaţia dintre diferitele elemente ale sistemului tampon bicarbonat/acid carbonic.

$$\mathbf{pH = pKa + \log (HCO_3^-) / (H_2CO_3)}$$

H_2CO_3 nu poate fi măsurat direct, concentraţia sa poate fi estimată prin presiunea parţială a CO_2 (PCO_2) şi coeficientul de solubilitate a CO_2 la temperatură şi pH cunoscute. La o temperatură normală de 37°C şi un pH de 7,4, PCO_2 este 40 mm Hg, coeficientul de solubilitate 0,03 şi pKa (constanta de disociere) este 6,1. Ecuaţia Henderson-Hasselbalch poate fi scrisă:

$$\mathbf{pH = 6,1 + \log (HCO_3^-) / 0,03 \times PCO_2}$$

Normal (HCO_3^-) plasmatic este 24 mEq/l

$$\mathbf{pH = 6,1 + \log 24 / 0,03 \times 40}$$
$$\mathbf{pH = 6,1 + \log 24 / 1,2 = 6,1 + \log 20}$$
$$\mathbf{pH = 6,1 + 1,3 = 7,40}$$

Pentru practica medicală, ecuaţia HH poate fi simplificată: $H^+ = 24 \times PCO_2/HCO_3^-$. Dacă se cunosc două din trei variabile ale acestei ecuaţii, poate fi calculată a treia variabilă, ceea ce permite evaluarea tulburărilor acido-bazice. Pentru o valoare a pCO_2 de 40 mm Hg şi HCO_3^- de 24 mEq/l, ecuaţia se poate scrie: $H^+ = 24 \times 40/24 =$ 40 nEq/l. Această valoare corespunde unui pH de 7,40. Acizii minerali endogeni produşi trebuie tamponaţi imediat, astfel ca ionii liberi de hidrogen să nu se acumuleze în organism.

Printre **tampoanele intracelulare** trebuie reţinut rolul major al proteinelor. În globulele roşii, hemoglobina posedă o putere tampon ridicată. În alte celule predomină tampoanele de proteinat şi fosfat. Scheletul este un rezervor important de săruri alcaline. În caz de acidoză osul se dizolvă şi eliberează tampoane de fosfat şi carbonat.

Plămânii reprezintă a doua linie de apărare față de modificările de pH. Normal, PCO_2 este menținută la 40 mm Hg. Aceasta se realizează prin eliminarea la nivelul pulmonului a CO_2 rezultat din metabolismul celular. Orice perturbare în eliminarea CO_2 poate produce o modificare în pH sangvin. Ventilația alveolară menține astfel PCO_2 normală, prevenind o modificare acută a pH-ului. Ventilația alveolară este controlată de chemoreceptorii localizați central în măduvă și periferic în bulbul carotidian și arcul aortic. Concentrația (H^+) din sânge și PCO_2 sunt reglatori importanți ai ventilației alveolare. Chemoreceptorii sesizează modificările concentrației (H^+) și a PCO_2. Ca urmare, ritmul ventilator se modifică. De exemplu, o creștere în concentrația (H^+) (scăderea pH-ului) stimulează ritmul ventilator, crește eliminarea PCO_2, iar pH-ul tinde să crească. Invers, o scădere a concentrației de (H^+) (creșterea pH-ului) deprimă ventilația alveolară și produce retenția de CO_2, iar pH-ul tinde să se normalizeze. O creșterea a PCO_2 stimulează ritmul ventilator, în timp ce scăderea PCO_2 îl deprimă. Răspunsul ventilator la modificările în concentratia (H^+) necesită mai multe ore pentru a fi complet.

Rinichii intervin în echilibrul acido-bazic *mai lent și mai tardiv*. Prin consumul unei diete normale se produc *zilnic 1 mmol /kg de acizi ficși*. Dacă acești acizi nu sunt eliminați, ei se reține și (HCO_3^-) plasmatic scade. Rezultatul este acidoza metabolică. La individul normal, acidoza metabolică nu apare deoarece rinichii excretă încărcătura acidă și mențin (HCO_3^-) plasmatic în jur de 24 mEq/l. Menținerea (HCO_3^-) este realizată la nivel renal prin:

- reabsorbția-regenerarea de (HCO_3^-);
- excreția de sarcini acide.

Bicarbonatul (HCO_3^-) este filtrat liber prin glomerul. Aproape toată cantitatea de bicarbonat filtrată este reabsorbită, excreția urinară fiind neglijabilă (sub 3 mEq). Bicarbonații filtrați sunt reabsorbiți în proporție de 80-85% în tubul proximal, 10% la nivelul ansei Henle, 6% în tubul distal și colector. În tubul proximal, ionii de H^+ sunt secretați în **lumen** prin schimbul Na^+/H^+ și prin transportorul H^+-ATPaza. Ionii de (H^+) secretați se combină cu HCO_3^- filtrat și formează H_2CO_3. Anhidraza carbonică de la nivelul membranei apicale din celulele tubului proximal catalizează transformarea H_2CO_3 în H_2O și CO_2. CO_2 difuzează în celule. În celule, anhidraza carbonică catalizează reacțiile:

$$\mathbf{CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-}$$

Ionii de H^+ sunt ulterior secretați în lumen prin schimb Na/H și H-ATP-aza, pentru ca ciclul să se reia. (HCO_3^-) părăsește celula prin **membrana bazo-laterală** prin intermediul Na/HCO_3 symporter, în care 2-3 ioni de HCO_3^- sunt transportați pentru fiecare ion de Na^+. Alt mecanism este prin Cl/HCO_3 antiporter, în care un $\mathbf{HCO_3^-}$ este schimbat pentru un ion de $\mathbf{Cl^-}$. Pompa Na/K ATP-aza asigură energia și gradientul electrochimic pentru secreția ionilor de (H^+) și ieșirea (HCO_3^-) (vezi figura 1).

Reabsorbția (HCO_3^-), în tubul proximal și distal este influențată de numeroși factori. Factorii care cresc reabsorția de (HCO_3^-) la nivelul tubului proximal sunt: cantitate crescută de bicarbonat filtrat, contracția volemică, hipokaliemia, creșterea

PCO_2, creşterea concentraţiei ionilor de (H^+). La nivelul tubului distal, reabsorţia de bicarbonat este stimulată de aldosteron, creşterea PCO_2, creşterea concentraţiei de (H^+), hipokaliemia.

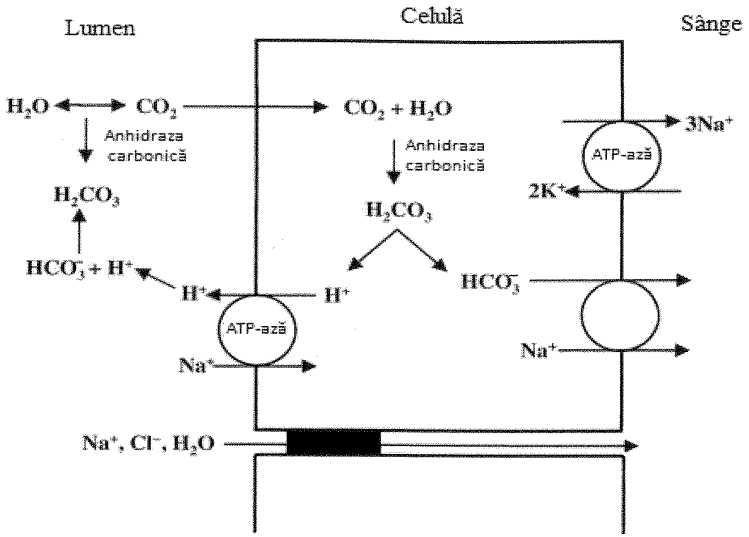


Figura 1. Reabsorbţia-regenerarea bicarbonatului.

Excreţia de sarcini acide se realizează la nivelul celulelor intercalare situate în canalul colector. Excreţia acidă se face sub două forme: **NH_4^+ şi aciditate titrabilă.**

NH_4^+ provine din metabolismul glutaminei. El este excretat în lumenul tubular proximal. În ramura ascendentă Henle, NH_4^+ este reabsorbit luând locul K^+ prin intermediul cotransportului $Na^+/K^+/2Cl^-$ şi se transformă apoi în NH_3^- şi H^+. Ionul de H^+ este excretat în tub şi se combină: (HCO_3^-) + (H^+) → H_2CO_3 (regenerarea bicarbonatului). NH_3 difuzează în afara celulei unde se acumulează în interstiţiul medular, creând un veritabil gradient cortico-papilar. **NH_4^+/NH_3.** În canalul colector, epiteliul nu este permeabil decât pentru NH_3 care difuzează în lumenul tubular şi se combină cu un ion de H^+ după relaţia: **$NH_3 + H^+ = NH_4^+$. NH_4^+** reprezintă principala formă de excreţie acidă şi cea mai adaptabilă. În caz de hiperkaliemie există o competiţie între NH_4^+ şi K^+ la nivelul cotransportorului, ducând la diminuarea reabsorbţiei de NH_4^+, o diminuare a stocului de NH_3 şi deci o excreţie acidă mai redusă. Aceasta explică asocierea dintre hiperkaliemie şi acidoză.

Aciditatea titrabilă reprezintă protonii tamponaţi de săruri de acizi slabi urinari, altele decât bicarbonaţii. Principalul tampon este fosfatul monoacid care se combină cu un ion H^+:

$HPO_4^- + H^+ = H_2PO_4$. Fosfatul disodic format este o formă de excreţie acidă puţin adaptabilă.

5.2. EVALUAREA CLINICĂ A TULBURĂRILOR ACIDO-BAZICE

Gazometria permite stabilirea diagnosticului de tulburare acido-bazică şi aprecierea caracterului metabolic sau ventilator prin măsurarea pH-ului, PCO_2 şi concentraţiei de (HCO_3^-) în sângele arterial.

Valorile normale în sângele arterial sunt:

pH: 7,38 – 7,42
PCO_2: 36 – 44 mmHg
(HCO_3^-): 22 – 26 mmol/l

Acidoza este definită prin scăderea pH-ului sub 7,38, iar alcaloza prin creşterea pH-ului peste valorile de referinţă de 7,42. Variaţiile de pH sunt induse de alteraţii ale PCO_2 (reglate de ventilaţie) sau de modificări ale concentraţiei plasmatice a HCO_3^- (reglată de rinichi):

- anomalii primitive ale PCO_2: acidoză (PCO_2 crescută) sau alcaloză (PCO_2 scăzută) (acidoză sau alcaloză „respiratorie");
- anomalii primitive ale HCO_3^-: acidoză (HCO_3^- scăzut) sau alcaloză (HCO_3^- crescut) (acidoză sau alcaloză „metabolică").

Faţă de modificările primitive apar răspunsuri compensatorii renale sau respiratorii.

Tulburarea acido-bazică	pH	Modificarea primitivă	Modificarea secundară	Mecanism
Acidoza metabolică	< 7.40	↓ HCO_3^-	↓ PCO_2	Hiperventilaţie
Alcaloza metabolică	> 7.40	↑ HCO_3^-	↑ PCO_2	Hipoventilaţie
Acidoza respiratorie	< 7.40	↑ PCO_2	↑ HCO_3^-	↑reabsorbţia HCO_3^-
Alcaloza respiratorie	> 7.40	↓ PCO_2	↓ HCO_3^-	↓reabsorbţia HCO_3^-

Ionograma plasmatică aduce informaţii privind diagnosticul etiologic al unei acidoze metabolice prin calculul „găurii anionice" (GA). În plasmă suma cationilor (sarcini pozitive) şi a anionilor (sarcini negative) este egală (principiul electroneutralităţii). Na^+ şi K^+ reprezintă în jur de 95% din sarcinile pozitive (cationi), în timp ce HCO_3^- şi Cl^- reprezintă în jur de 85% (anioni). Normal, există în plasmă mai mulţi anioni nedozaţi (proteine plasmatice şi în mai mică măsură fosfaţi, sulfaţi şi alţi anioni organici) decât cationi nedozaţi (calciu şi magneziu). Această disparitate arbitrară între suma cationilor şi a anionilor reprezintă **gaura anionică**.

GA = (Na^+) –[(Cl^-) + (HCO_3^-)]. Valoarea normală GA este 12 ± 4 mEq/l, din care 11 mmol/l reprezintă sarcinile negative ale albuminei. Calculul GA trebuie ajustat pentru valorile albuminemiei (reducerea cu 4 mmol/l a GA pentru fiecare 10 g/l în minus albumină). O GA mai mare de 16 mEq/l traduce o retenţie da anioni nedozaţi.

5.2.1. Acidozele metabolice (AM)

Acidozele metabolice se caracterizează prin pH < 7,40 şi printr-o reducere primară a bicarbonatului plasmatic (HCO_3^-).

Simptomele AM sunt nespecifice. Centrul respirator cerebral este stimulat şi apare hiperventilaţia în încercarea de a compensa acidoza. Ca urmare, pacienţii vor prezenta grade variate de dispnee. Copiii pot prezenta greaţă, vărsături, apetit scăzut. Anamneza poate aduce informaţii utile pentru diagnosticul etiologic. Vârsta de debut şi istoricul familial de acidoză pot orienta diagnosticul spre boli ereditare cu debut în copilărie. Elemente importante orientative pentru diagnostic oferă anamneza pacientului:

- diaree: *pierderi gastro-intestinale de HCO_3^-;*
- istoric de diabet zaharat, alcoolism, înfometarea prelungită: *acumularea de cetoacizi;*
- poliurie, sete, dureri epigastrice, vărsături: *cetoacidoză diabetică;*
- nicturie, poliurie, prurit, anorexie: *insuficienţă renală;*
- ingestia de droguri sau toxine: *salicilaţi, acetazolamidă, ciclosporină, etilen glicol, metanol;*
- simptome vizuale: *ingestie de metanol;*
- calculi renali: *acidoză tubulară renală sau diaree cronică;*
- tinitus: *supradozare de salicilaţi.*

Semnele clinice sunt uneori absente, în special în acidoza moderată şi cronică. Riscul vital apare la un pH ≤ 7,10. Manifestările clinice sunt în particular respiratorii, neurologice, hemodinamice:

- *Tulburări respiratorii*:
  - polipnee (FR > 20 respiraţii/min);
  - absenţa unei cauze cardio-pulmonare;
  - hipocapnie ± hiperoxie (PaO_2 crescută).
- *Tulburări neurologice*:
  - obnubilare;
  - convulsii.
- *Răsunet hemodinamic*:
  - Diminuarea contractilităţii miocardice;
  - Efect de vasodilataţie sistemică globală;
  - Efect vasoconstrictor pulmonar;
  - Pierderea eficacităţii aminelor presoare dacă pH < 7.
- *Răsunetul hidro-electrolitic*:
  - pH < 7,38;
  - (HCO_3^-) < 22 mmol/l;
  - PCO_2 < 44 mmHg;
  - Kaliemia variabilă (creşte în caz de insuficienţă renală, post medicamentos);
  - Cloremia este variabilă în funcţie de etiologie: (1) crescută: acidoze tubulare, pierderi digestive de bicarbonaţi, intoxicaţii cu derivaţi de acizi cloraţi; (2) normală: insuficienţă renală; (3) scăzută sau normală: exces de aport de acizi exogeni sau endogeni.

Principalele cauze ale acidozei metabolice în funcție de **mecanism** sunt:

- pierderea de bicarbonați: diaree, anastomoze uretero-intestinale, acidoză tubulară proximală (tip II);
- acumulare rapidă de acizi (corpii cetonici din cetoacidoză, acidul lactic din hipoxie, intoxicație acută exogenă cu salicilat, etilen glicol, metanol);
- incapacitatea rinichiului de a excreta acizi în IRA sau IRC, defect de producție de NH_4^+ (acidoză tubulară distală hiperkaliemică de tip IV), hipoaldosteronism, defect de secreție de ioni de H^+ (acidoză tubulară distală tip I).

Acidoza metabolică este **clasificată** în:

- acidoză metabolică cu **GA normală**;
- acidoză metabolică cu **GA crescută**.

5.2.1.1. Acidoză metabolică cu GA normală

Cauzele acidozei metabolice cu GA normală (acidoze hipercloremice) sunt:

- pierderi gastro-intestinale de HCO_3^-: diaree, fistulă enterocutanată (afectare pancreatică), drenaj intestinal al urinii, transplant de pancreas cu drenaj vezical; în aceste situații GA rămâne normală deoarece pierderea de bicarbonați este înlocuită prin Cl^- pentru menținerea electro-neutralității;
- pierderi renale de HCO_3^-: acidoză tubulară renală proximală (tip II);
- insuficiența secreției de H^+ la nivel renal: acidoză tubulară renală distală (tip I), acidoză tubulară renală tip IV, insuficiență renală;
- infuzie de acizi: clorură de amoniu, alimentație excesivă;
- alte cauze: expansiune de volum rapidă cu soluție izotonică de NaCl.

Gaura anionică urinară

Cauzele renale ale pierderii de bicarbonat pot fi deosebite de **cauzele non renale** prin măsurarea amoniuriei. În cursul acidozei hipercloremice, o excreție urinară zilnică de amoniu < 1 mmol/kg este anormală şi indică rinichiul drept cauză principală a acestei anomalii. Deoarece determinarea amoniuriei este dificilă, se pot lua informații prin determinarea găurii anionice urinare (GAU):

$$GAU = Na\ urinar + K\ urinar - Cl\ urinar$$

O GAU > 0 (echivalează cu o concentrație urinară de NH_4^+ scăzută) semnează originea tubulară renală a acidozei, iar o GAU < 0 (echivalează cu o concentrație urinară de NH_4^+ crescută) semnează originea extrarenală a acidozei.

Acidoza metabolică cu GAU negativă are drept principale cauze:

- pierderi gastro-intestinale de bicarbonat: diaree, aspirații digestive joase;
- administrarea de cloruri: acidoze de diluție (retenție de clor în cursul unei insuficiențe cardiace sau după administrarea rapidă de soluții saline izotonice pe cale i.v.);
- administrarea de clorură de amoniu sau de săruri clorurate de aminoacizi din cauza metabolizării lor în HCl;
- generarea de cantități mari de anioni organici: acid hipuric care provine din

metabolismul toluenului (incidental prin inhalare) sau acidurie D-lactat în sindromul de ansă intestinală oarbă.

Acidozele metabolice cu GAU pozitivă sunt reprezentate de acidozele tubulare renale care definesc un grup de boli în care eliminarea încărcăturii acide este alterată disproporţionat faţă de reducerea filtrării glomerulare. Toate aceste afecţiuni sunt caracterizate prin acidoză metabolică hipercloremică cu gaură anionică normală. Sunt trei sindroame distincte: acidoza tubulară proximală (tip II), acidoza tubulară distală clasică (tip I), şi acidoza tubulară distală hiperkaliemică (tip IV).

Acidoza tubulară proximală (tip II) se caracterizează prin:

- defect de reabsorbţie a bicarbonatului la nivelul tubului proximal;
- excreţia urinară de ioni de H^+ este normală;
- pH urinar normal;
- alte anomalii ale reabsorbţiei proximale: glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie;
- se întâlneşte în: mielom, nefropatii interstiţiale, toxice şi medicamentoase;
- hipokaliemie (bicarbonaţii sunt excretaţi în urină sub formă de săruri de K), agravată prin aport de alcaline.

Diagnosticul de acidoză tubulară proximală este suspectat la un pacient cu acidoză cu GA normală, hipokaliemie şi incapacitatea de acidifiere a urinii < 5,5, în condiţii stabile. În sprijinul diagnosticului pledează şi alte modificări, consecinţă a afectării reabsorbţiei tubulare: glucozuria (în condiţiile unei glicemii normale), hipofosfatemia, hipouricemia, proteinurie moderată. Dacă diagnosticul nu este sigur se poate încerca un "test de provocare" (perfuzarea de $NaHCO_3$, 0,5-1 mmol/h/kg şi măsurarea HCO_3^- urinar). Creşterea concentraţiei serice de (HCO_3^-) peste pragul de reabsorbţie va antrena creşterea rapidă a pH-ului urinar >7,5. Fracţia de excreţie a $NaHCO_3$ (normal < 5%) va creşte la > 15-20% pe măsură ce concentraţia plasmatică a (HCO_3^-) se apropie de normal.

Tratamentul acestor pacienţi este uneori dificil. Frecvent, corecţia acidozei nu este posibilă chiar cu cantităţi mari de (HCO_3^-) (3-5 mmol/kg/zi), deoarece aceste soluţii alcaline sunt rapid excretate prin urină. În plus antrenează pierderi renale de potasiu. Diureticele economisitoare de potasiu pot limita aceste pierderi.

Acidoza tubulară distală (tip I) se caracterizează prin:

- defect de excreţie de ioni de H^+ la nivelul tubului distal, prin diminuarea activităţii pompei H^+/ATP-aza, ceea ce antrenează o regenerare insuficientă a (HCO_3^-);
- pH urinar > 5,5;
- hipercalciurie secundară unei anomalii în reabsorbţia calciului;
- cauze: (1) *primară*, idiopatică sau familială; (2) *secundară*: boli autoimune, boli genetice, nefrocalcinoze, nefropatii tubulo-interstiţiale, toxice, medicamentoase;
- hipokaliemie, corijată prin aport de alcaline.

Diagnosticul de acidoză tubulară distală este suspectat la pacienţi cu acidoză hipercloremică şi GA normală, hipokaliemie şi incapacitatea de a scădea maximal pH-ul urinar. Tratamentul acestei perturbări constă în administrarea de alcali în cantităţi egale cu producţia zilnică de acizi (1-2 mmol/kg/zi). La pacienţi cu deficit

sever de potasiu, corecția cu bicarbonat poate antrena temporar scăderea mai marcată a K^+ extracelular, cu manifestări simptomatice. De aceea se impune corecția deficitului de K^+, înainte de corecția acidozei. Citratul de potasiu este forma preferată pentru pacienții cu hipokaliemie persistentă sau cei care asociază litiază renală.

Acidoza tubulară distală hiperkaliemică (tip IV)

- anomalia este legată de inhibiția amoniogenezei; hipoaldosteronismul sau insensibilitatea tubului renal la aldosteron ar genera hiperkaliemia, responsabilă de inhibiția amoniogenezei;
- se întâlneşte mai frecvent la adult;
- se caracterizează prin pH urinar acid şi hiperkaliemie;
- cauze:
  - *deficit mineralocorticoid* care poate evolua cu:
    - renină scăzută, aldosteron scăzut, situație întâlnită în: diabet zaharat, droguri (AINS, betablocante, ciclosporina);
    - renină crescută, aldosteron scăzut, asociată cu: distrucție adrenală, droguri (IEC, blocanți ai receptorilor Ag II, heparina).
  - *insensibilitatea tubului distal la aldosteron*: droguri (spironolactonă, triamteren, amilorid), nefropatie interstițială, amiloidoză, absența sau deficiența receptorilor pentru aldosteron.

Majoritatea pacienților cu această perturbare nu necesită tratament, dacă nu intervine o afecțiune intercurentă care ar exacerba hiperkaliemia. Corectarea hiperkaliemiei reprezintă obiectivul principal. Această corecție antrenează în majoritatea situațiilor corecția simultană a acidozei. Corecția hiper-kaliemiei permite ca producția de NH_4^+ să crească, creând posibilitatea de tamponare a aciditătii distale. În situațiile cu deficit de aldosteron, se pot administra intermitent mineralocorticoizi (fludro-cortizon 0,1 mg/zi). Ca alternativă, poate fi administrat un diuretic tiazidic sau de ansă. Aceste diuretice cresc oferta de Na la nivel distal şi în consecință stimulează secreția de H^+ şi K^+ în tubul colector. Pentru tratamentul acidozei şi hiperkaliemiei pot fi folosite soluțiile alcaline ($NaHCO_3$) cu monitorizarea statusului volemic al pacientului.

Acidoza metabolică de tip III asociază o acidoză tubulară tip I cu acidoză tubulară tip II.

5.2.1.2. Acidoza metabolică cu gaură anionică crescută

Acidoza metabolică cu gaură anionică crescută (> 16 mEq/l) apare ca o consecință a producției endogene sau suprasarcină exogenă acută de ioni de H^+ (care provine dintr-un anion nedozat). Această formă de acidoză se întâlneşte în următoarele situații:

- insuficiență renală severă: anionii nedozați sunt sulfați, fosfați, hipurați;
- cetoacidoză (diabet, înfometare, aport de alcool);
- acidoză lactică (hipoxie tisulară, biguanide, insuficiență hepatocelulară);
- intoxicații (metanol, etilen glicol,supradozaj de aspirină).

Cetoacidoza diabetică

Se caracterizează prin: acidemie severă (pH < 7.15), hiperglicemie, depleţia volumului fluidului extracelular, scăderea rezervelor de K în ciuda concentraţiilor serice normale sau crescute ale potasiului. Acidoza cu GA crescută se produce prin generarea de cetoacizi (produşi prin oxidarea incompletă a acizilor graşi). Diagnosticul se pune în contextul unui diabet zaharat care prezintă: tahipnee, poliurie, polidipsie, acidemie severă, test pozitiv pentru cetone în urină efectuat cu bandeleta reactivă.

Acidoza L lactică (lactacidemia > 2mmol/l)

Cauza cea mai obişnuită a acidozei L lactice este hipoxia tisulară. Poate evidenţia de asemenea o anomalie a metabolismului acidului piruvic indusă de biguanide la un diabetic, mai ales în condiţii de insuficienţă renală sau insuficienţă hepatică asociată, sau poate complica stări de şoc, hipoxie acută severă, boala hepatică severă, DZ, diferite malignităţi, circulaţie extracorporeală cu hipotermie. Acidoza lactică poate fi indusă de toxine sau medicaţii (phenformin, etanol). Rar, se descriu forme ereditare.

Cetoacidoza alcoolică

Apare la alcoolici cronici, după consum prelungit de băuturi alcoolice cu aport caloric diminuat. Cetogeneza rezultă din efectele combinate ale starvaţiei şi etanolului. Pacienţii prezintă greaţă, vărsături şi dureri abdominale. Se decelează acidoza cu GA crescută ± alcaloză metabolică prin vărsături şi alcaloză respiratorie. Frecvent apar depleţia de volum a fluidului extracelular, hipoglicemie, sângerări gastrointestinale sau pancreatită acută.

Acidoza uremică

Apare în IRA sau BCR avansată (Cl_{cr} < 25ml/min). În insuficienţa renală incipientă şi moderată, cel mai frecvent GA este normală. Acidoza cu GA normală rezultă din insuficienţa elimi-nării renale a ionilor de H^+ prin deficit de producere şi excreţie a NH_4^+. Pe măsură ce rata filtrării glomerulare scade, GA creşte, pe seama reţinerii anionilor nedozabili: sulfaţi, fosfaţi şi anionii organici.

Intoxicaţia cu etilen glicol

Apare după consumul accidental sau în scop de sinucidere, de antigel sau lichid de radiator. Frecvent pacientul este consumator cronic de alcool. Etilen glicolul este metabolizat de alcool-dehidrogenază în compuşi foarte toxici care produc:

- acidoză cu GA crescută;
- afectarea acută a SNC: ataxie, confuzie, convulsii şi comă;
- IRA;
- cristale de oxalat de Ca în urină (acidul oxalic este un compus toxic).

5.2.1.3. Tratamentul acidozelor metabolice

Se urmăresc două obiective:

- cercetarea şi tratamentul cauzei
- administrarea de soluţii alcalinizante

Acidozele acute sunt urgenţe vitale atunci când pH < 7,10 sau bicarbonatemia

< 8 mmol/l, deoarece pot antrena diminuarea debitelor cardiace şi tisulare, rezistenţă la acţiunea aminelor vasopresoare, aritmii ventriculare, inhibiţia metabolismului celular, comă.

Cetoacidoza diabetică răspunde bine la terapia cu insulină, hidratare şi potasiu. Acest tratament corectează hiperglicemia, cetoacidoza, acidemia şi deficitul de potasiu. Deoarece cetoacizii circulanţi vor fi convertiţi spre (HCO_3^-) de către ficat prin insulinoterapie şi hidratare (ameliorând cetoza), această terapie echivalează cu „aport potenţial de HCO_3^-". După terapia adecvată a cetoacidozei, concentraţia de (HCO_3^-) şi pH-ul cresc pe măsură ce gaura anionică scade. Pentru acest motiv, la majoritatea pacienţilor nu se recomandă bicarbonat. În ciuda depleţiei de potasiu, concentraţia de potasiu poate fi fals normală sau chiar crescută, cauzată de deficitul în insulină şi hipertonicitate. Tratamentul cetoacidozei tinde să scadă rapid concentraţia potasiului seric care pătrunde în celule prin corectarea pH-ului şi a hipertonicităţii.

Acidoza L lactică impune tratamentul afecţiunii de fond (şoc, sepsis). Administrarea de soluţii alcalinizante nu controlează cauza subiacentă a acidozei lactice, dar în situaţia când pH-ul este < 7,10, terapia cu alcali este utilă pentru protecţie împotriva efectelor periculoase ale acidemiei severe.

Acidoza alcoolică: tratamentul constă în administrarea de soluţii glucozate 5% şi soluţii saline pentru corecţia cetozei şi depleţiei de volum a fluidului extracelular. Este importantă suplimentarea cu KCl care va trebui efectuată înainte de administrarea glucozei (glucoza stimulează eliberarea de insulină care va accentua hipokaliemia). La alcoolicii cronici subnutriţi, la glucoză se va asocia tiamină, pentru a nu precipita encefalopatia alcoolică.

În intoxicaţia cu **etilenglicol** se indică: administrarea de etanol (împiedică conversia etilen-glicolului în produşi toxici), dializă pentru îndepărtarea etilenglicolului, chiar înainte de instalarea IRA, bicarbonat în cazurile severe de acidoză (deoarece anionii generaţi de etilenglicol nu sunt convertiţi în HCO_3^-).

Tratamentul intoxicaţiei cu **metanol** beneficiază de acelaşi tratament ca şi pentru etilen glicol.

Aportul de bicarbonat este justificat când acidoza metabolică este asociată unei hiperkaliemii ameninţătoare cum ar fi: rabdomioliză, în caz de pierdere de bicarbonat (diaree) sau eventual în cazul unei acidoze mixte (epuizarea pacientului care nu mai reuşeşte să compenseze prin hiperventilaţie, în particular în cetoacidozele diabetice).

Bicarbonatul de Na (1g de bicarbonat de Na conţine 12 mmol de Na) se poate administra:

- per os (3-6 g/zi sub formă de gelule sau apă bicarbonatată);
- intravenos soluţie izotonică de 14‰ (168 mmoli), sau excepţional soluţie hipertonică 42‰ (504 mmoli), sau molară 84‰ (1008 mmoli). Obiectivul tratamentului este de a aduce pH la > 7,20 şi bicarbonatul în jur de 14-16 mmoli/l în 4-6 ore;

- calculul aproximativ al cantităţii de bicarbonat (Q):
  Q (mmoli)=G x 60% x (16 mmoli/l – bicarbonatul actual);
- aportul de bicarbonat de Na poate expune la risc de hiperhidratare extracelulară (mai ales la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau insuficienţă renală oligo-anurici). Aportul de bicarbonat de Na corijează pH-ul plasmatic, dar creşte PCO_2 tisulară. CO_2 difuzează mai rapid decât protonii şi antrenează o acidoză intracelulară „paradoxală" cu consecinţe clinice contro-versate. Producţia crescută de CO_2 care urmează a fi eliminat prin plămâni reprezintă un element de risc la un pacient neventilat;
- se poate administra THAM (trihidroxietilaminometan) – tampon aminat care fixează protonii generând bicarbonat fără a produce CO_2;
- alcalinizarea suprimă inhibiţia 6-fosfo-fructokinazei, stimulează glicoliza şi producţia de lactat şi corpi cetonici, cu efect negativ în caz de acidoză lactică sau acido-cetoză;
- în cazul cetoacidozei diabetice insulinoterapia şi rehidratarea sunt esenţiale.

Epurarea extrarenală este indispensabilă dacă perfuzia cu bicarbonat este imposibilă (supra-încărcare sodată) sau în stările de şoc cu acidoză lactică sau în caz de intoxicaţii (etilenglicol, metanol).

Acidozele cronice de origine renală – (vezi *„Acidozele renale"*)

Tratamentul acestor acidoze este necesar pentru a preveni pe termen lung litiaza renală, nefro-calcinoza, demineralizarea osoasă şi la copil întârzierea în creştere. În acidoza tubulară proximală de tip II şi distală de tip I, se recomandă săruri alcaline de sodiu sau potasiu (bicarbonat sau citrat) în funcţie de anomalia predominantă. Pentru acidozele tubulare hiperkaliemice tratamentul va conţine: răşini schimbătoare de ioni (kayexalate), furosemid, fludrocortizon în caz de insuficienţă suprarenală. În acidoza din insuficienţa renală cronică se recomandă menţinerea nivelului bicarbonatului la $\geq$ 25 mmol/l prin aport de bicarbonat de sodiu 1-6 g/zi.

5.2.2. Acidoza respiratorie

Acidoza respiratorie este definită prin scăderea pH-ului plasmatic (pH < 7,38) datorită creşterii PCO_2 (PCO_2 > 44 mmHg). Cauza acidozei respiratorii este reprezentată de hipoventilaţia alveolară. Hipoventilaţia alveolară poate fi *acută*, situaţie în care intervin doar sistemele tampon, sau *cronică*, când intervine compensarea metabolică renală.

Hipercapnia acută poate apare în: obstrucţia căilor aeriene, depresie respiratorie (morfină, hipnotice, leziune nervoasă), miastenie, sindrom Guillain-Barré, maladii restrictive (pneumopatie, pneumotorax).

Hipercapnia cronică se întâlneşte în BPOC, sindromul somn-apnee, obezitate, maladii restrictive (fibroză pulmonară, deformări ale cutiei toracice). Manifestările clinice ale hipercapniei acute sunt: HTA, transpiraţii, cefalee, confuzie, somnolenţă. Hipercapnia cronică este puţin simptomatică, bicarbonatul crescând de o manieră cronică; corecţia brutală poate duce la alcaloză metabolică.

Tratamentul acidozei respiratorii este în special etiologic. În acidoza respiratorie

cronică se recomandă măsuri generale de a mări capacitatea funcțională pulmonară (oprirea fumatului, bronho-dilatatoare, corticosteroizi, diuretice, fizioterapie). Se pot utiliza oxigenoterapia sau ventilația artificială.

5.2.3. Alcaloza metabolică

Alcaloza este o tulburare acido-bazică, definită prin creşterea pH-ului arterial > 7,42. Alcaloza este *„metabolică"* atunci când concentrația plasmatică de bicarbonat este crescută > 27 mmol/l. Compensator se preoduce creşterea PCO_2.

5.2.3.1. Mecanismele alcalozei metabolice

- creşterea bicarbonatului plasmatic prin: pierdere crescută de (H^+) pe cale digestivă sau renală, aport excesiv de bicarbonat, diminuarea spațiului de distribuție a bicarbonaților;
- scăderea excreției renale de bicarbonați secundară unei diminuări a filtratului glomerular sau unei creşteri a reabsorbției induse de hipovolemie, hipokaliemie, depleție clorurată.

5.2.3.2. Diagnosticul alcalozei metabolice

Alcaloza metabolică nu are semne clinico-biologice specifice; acestea trebuie cercetate în corelație cu un context evocator (tratament diuretic, abuz de laxative, vărsături repetate sau aspirație gastrică, depleție potasică severă, hipercorticism sau hipermineralocorticism).

Manifestările clinice ale alcalozei metabolice sunt de intensitate variabilă, în funcție de gradul alcalozei:

- manifestări din partea SNC: cefalee, confuzie, somnolență, comițialitate;
- cardiovasculare: aritmii, potențializarea toxicității digitalicelor;
- respiratorii: hipoventilația alveolară (hipoxemie, hipercapnie) poate agrava starea pulmonară şi neuropsihică a bolnavilor cu insuficiență respiratorie cronică;
- neuromusculare: parestezii, semnul Chwostek, semnul Trousseau, slăbiciune musculară;
- renale: poliurie, polidipsie, tulburări în concentrația urinii;
- metabolice: scăderea calciului total şi ionizat, hipokaliemie (consecință a transferului potasiului din sectorul extracelular spre celule şi a hiperkaliuriei), hipomagnezemie, hipofosfatemie.

Bilanțul hidro-electrolitic arată:

- gazometria: pH > 7,42, (HCO_3^-) > 26 mmol/l, PCO_2 > 44 mm Hg;
- hipokaliemie indusă de alcaloză (kaliemia scade cu 0,4 mmol/l prin creşterea cu 0,1 a pHului);
- deshidratare extracelulară: hemoconcentrație, natremie normală sau scăzută, insuficiență renală funcțională;
- hipocloremie, clorurie variabilă (în funcție de etiologie).

5.2.3.3. Cauzele alcalozei metabolice

- **Alcaloză prin aport excesiv de alcaline**:
  - sindromul lapte alcaline din tratamentul ulcerului gastro-duodenal;
  - aport excesiv de bicarbonat sau rebound după corecţia unei acidoze metabolice sau a unei hiperkaliemii;
  - administrarea combinată de antiacide nonabsorbabile şi de răşini schimbătoare de ioni;
  - după transfuzii cu cantităţi mari de sânge, anticoagulate cu citrat sau după plasmă proaspătă congelată şi citratată, utilizată pentru schimburi plasmatice.
- **Defect de eliminare renală:**
  - alcaloza metabolică post-hipercapnică este legată de incapacitatea rinichiului de a elimina rapid bicarbonatul acumulat când se corectează rapid o hipercapnie cronică; creşte reabsorbţia de (HCO_3^-) şi scade reabsorbţia de Cl^-. Ventilaţia asistată la aceşti pacienţi scade rapid PCO_2, în timp ce eliminarea renală este întârziată cu câteva zile. Se realizează o alcaloză metabolică sangvină şi o acidoză cerebrală acută care poate antrena tulburări neurologice severe. Alături de ventilaţia asistată care corectează PCO_2 este necesară înlocuirea pierderilor de clor; dacă aceste pierderi nu sunt corectate, alcaloza post-hipercapnică poate persista.
- **Alcaloze metabolice sensibile la clor** se însoţesc de deshidratare extracelulară şi clorurie scăzută. Această perturbare se caracterizează prin **contracţia volumului circulant eficace**[1] şi stimularea sistemului renină-angiotensină prin hipovolemie. Clinic tensiunea arterială este normală sau scăzută cu hipotensiune ortostatică.

---

[1] Pierderile de fluide şi de NaCl duc la contracţie volemică (depleţia fluidului extracelular) şi stimularea secreţiei de renină şi aldosteron. Are loc o reducere a RFG şi o reabsorbţie crescută de HCO_3^- la nivelul tubului renal. În timpul vărsăturilor, la schimb cu clorul (care se elimină prin vărsături), se produce un adaos în plasmă de HCO_3^-. Bicarbonatul ultrafiltrat depăşeşte capacitatea de reabsorbţie a tubului proximal. Excesul de bicarbonat ajunge în tubul distal, unde secreţia de K^+ este crescută prin intervenţia aldosteronului şi prin oferta de bicarbonat reabsorbit insuficient în tubul proximal. Astfel, hipokaliemia produsă are cauză mai mult renală, decât prin pierderi gastrointestinale de potasiu. Hipokaliemia are efecte selective asupra reabsorbţiei de bicarbonat şi producţiei de amoniu. Hipokaliemia creşte dramatic activitatea H^+-K^+-ATP-azei în tubul colector cortical favorizând reabsorbţia K^+, pe seama unei excreţii crescute nete de acid şi a absorbţiei de bicarbonat.

Hipokaliemia creşte de asemenea producţia de amoniu independent de statusul acido-bazic, care, în condiţiile unei secreţii crescute de H^+, duce la secreţie crescută de amoniu şi adaos de bicarbonat nou în tubul colector. Astfel hipokaliemia joacă un rol important în răspunsul maladaptiv al rinichiului în menţinerea acidozei. Datorită contracţiei volemice şi hipocloremiei, Cl^- este avid conservat de rinichi, concentraţia urinară a clorului fiind foarte scăzută. Corecţia cu soluţie izotonă de NaCl a contracţiei de volum şi refacerea deficitului de K^+ corectează tulburarea acidobazică.

La nivel renal, diureticele (tiazide şi diuretice de ansă) induc eliminarea de cloruri şi diminuă volumul fluidului EC, fără modificarea bicarbonatului total din organism. Administrarea cronică de diuretice tinde să genereze alcaloză metabolică prin creşterea eliminării (ofertei distale) de sare, astfel că secreţia de K^+ şi H^+ este stimulată. Alcaloza este menţinută prin persistenţa contracţiei volemice, hiperaldosteronism secundar, deficienţă de K^+ şi activarea H^+-K^+-ATP-azei, pe măsură ce administrarea de diuretice continuă. Corectarea alcalozei este realizată prin soluţie salină izotonică prin corecţia depleţiei de volum şi a deficitului de K.

Frecvent apar hipokaliemie şi hipoaldo-steronism secundar. Se întâlneşte în :
- pierderi acide digestive prin vărsături, aspiraţie naso-gastrică, tumori viloase colonice sau rectale (secreţie bogată în clor şi potasiu);
- pierderi acide pe cale urinară după diuretice tiazidice şi de ansă care cresc secreţia de (H^+) şi de (K^+) la nivelul tubului distal ca urmare a reabsorbţiei crescute de Na la acest nivel prin hiperaldosteronism secundar. Secreţia de ioni de H^+ este responsabilă de generarea crescută de ioni de bicarbonat.

- **Alcaloze metabolice insensibile la clor** se caracterizează prin absenţa deshidratării extracelulare, clorurie variabilă şi uneori hipertensiune arterială. Cauze:
  - hiperaldosteronism primar;
  - sindromul Cushing;
  - depleţie potasică;
  - tubulopatii congenitale (sdr. Bartter, Gitelman), hipomagneziemie, hipercalcemie.

Excesul de aldosteron şi alţi mineralocorticoizi produc alcaloză metabolică prin stimularea H^+ -ATP-azei şi a canalelor epiteliale de Na din tubul colector. Retenţia de Na care rezultă determină hipertensiune şi creşte totodată oferta de sodiu către nefronul distal, facilitând în continuare secreţia de H^+ şi K^+. Alcaloza metabolică este moderată [(HCO_3^-) are valori de 30-35 mmol/l] şi se asociază cu hipokaliemie severă (<3,0 mmol/l). Hiperaldosteronismul primar este cea mai importantă cauză de alcaloză rezistentă la clor.

Sindromul Bartter şi *sindromul Gitelman* sunt două tulburări ereditare manifestate prin alcaloză rezistentă la clor, dar fără hipertensiune. Sindromul Gitelman apare mai târziu în viaţă şi asociază în plus faţă de sindromul Bartter, hipomagneziemia şi hipocalciuria. În aceste sindroame, datorită unor mutaţii genetice, este inactivat cotransportorul Na, Cl, tiazidic senzitiv din partea iniţială a tubului distal ducând la alcaloză metabolică şi hipokaliemie (sindrom Gitelman) şi cotransportorul $Na^+/K^+/2Cl^-$ de la nivelul porţiunii ascendente Henle (în sindromul Bartter).

5.2.3.4. Tratamentul alcalozelor metabolice

Tratamentul alcalozei metabolice necesită în primul rând corecţia factorului care a declanşat şi a menţinut alcaloza. La aceasta se asociază tratamentul simptomatic:

În cazul **alcalozelor sensibile la clor** care se însoţesc de deshidratare extracelulară:
- se va administra intravenos soluţie de NaCl care va corecta atât alcaloza, cât şi depleţia de volum;
- se va corecta carenţa în magneziu şi carenţa severă în potasiu; pierderile de potasiu vor fi înlocuite prin administrare intravenoasă sau orală; în alcaloza moderată cauzată de pierderi gastrointestinale de Cl^-, pierderile de K^+ sunt de 200-400 mmol;
- oprirea tratamentului diuretic sau prin aspiraţie naso-gastrică;
- dacă drenajul nasogastric trebuie continuat, pierderile de acid pot fi reduse prin administrarea de droguri care inhibă secreţia de acid gastric (famotidină sau omeprazol);
- administrarea de NaCl nu se impune totdeauna la pacienţii cu alcaloză

metabolică indusă de diuretice dacă nu sunt prezente semnele clinice de depleție volemică. Se va suplimenta oral aportul de KCl, şi se pot asocia diuretice economisitoare de potasiu (amilorid, triamteren sau spironolactonă).

În **alcalozele insensibile la clor**:

- în hiperaldosteronismul primar, alcaloza poate fi diminuată prin restricție de NaCl în dietă, suplimentarea aportului de K, administrarea de spironolactonă (inhibitor competitiv de aldosteron);
- în sindromul Gitelman, alături de aport de potasiu, se va administra magneziu, iar în sindromul Bartter administrarea AINS poate minimaliza pierderile renale de clor;
- la pacienții cu alcaloză metabolică, insuficiență cardiacă şi supraîncărcare volemică se poate administra acetazolamidă (diuretic inhibitor de anhidrază carbonică, care va creşte excreția urinară de bicarbonați) (0,50-0,75 g/24h timp de 2-3 zile) asociată cu administrarea de potasiu; acetazolamida este eficientă când funcția renală este normală; ea poate să accentueze pierderile urinare de K şi deci hipokaliemia;
- soluții acidifiante: clorhidrat de arginină;
- suprimarea sursei de exces de mineralocorticoizi (suprarenalectomie în adenomul adrenal sau tratamentul sindromului Cushing) sau tratament simptomatic cu spirono-lactonă (la pacienții cu hiperplazie bilaterală adrenală).

Tratamentul **alcalozelor metabolice la pacienții cu supraîncărcare volemică** şi la cei cu insuficiență renală este complex. Hemodializa standard sau dializa peritoneală sunt mai puțin utile, deoarece concentrația de alcali în baia de dializă este de 35-40 mmol/l. În insuficiența renală se poate efectua dializă cu un dializat cu concentrație redusă de bicarbonat sau se preferă alte forme de supleere renală precum CVVH (continuous venovenous hemofiltration) sau dializă continuă SLED (slow low-efficiency dialysis) cu bicarbonatul din dializat ajustat la 23 mmol/l. În situațiile amenințătoare de viață se poate folosi HCl diluat (0,1 N HCl) în unitățile de terapie intensivă în scopul de a reduce (HCO_3^-).

5.2.4. Alcaloza respiratorie

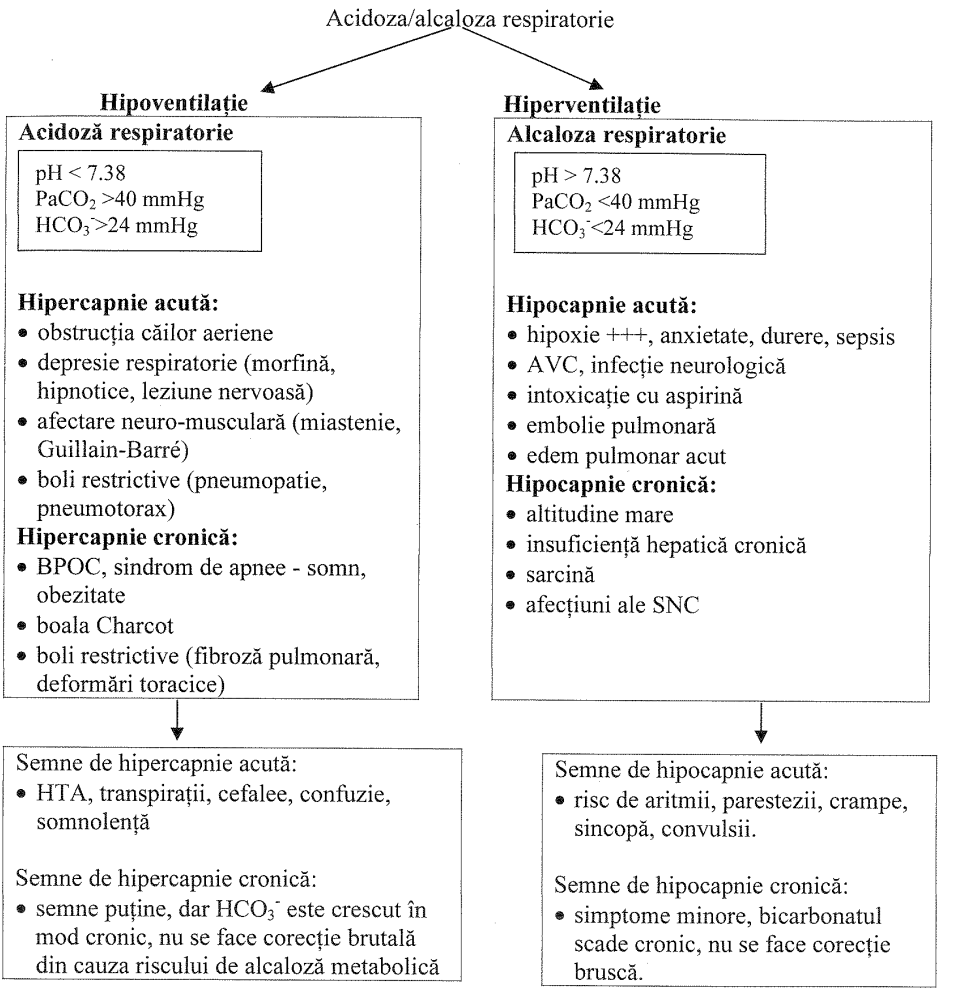
Alcaloza respiratorie (sau hipocapnia primară) este tulburarea acido bazică inițiată de reducerea presiunii CO_2 în fluidele corpului şi este consecința unei hiperventilații alveolare cu eliminarea de CO_2 peste cantitatea produsă. Secundar se produce scăderea bicarbonatului plasmatic. În hiperventilațiile acute intervine compensarea prin sistemele tampon, în timp ce în hiperventilația cronică diminuă excreția acidă la nivel renal. Embolia pulmonară este cauza principală a hiperventilației acute. Hiperventilația cronică poate fi de origine centrală sau poate fi întâlnită în disfuncții ale ventilației mecanice.

Tratamentul se adresează în principal cauzei, atunci când este posibil, iar tratamentul simptomatic comportă ventilația mecanică.

Normal $PaCO_2$ este menținută între 39 şi 41 mmHg prin ventilație.

Ventilația este reglată prin:
- chemoreceptorii cerebrali sensibili $PaCO_2$, PaO_2 și pH
- chemoreceptorii arteriali, mecanoreceptorii pulmonary

Acidoza și alcaloza respiratorie sunt secundare unei anomalii primitive la nivelul aparatului respirator:



Tratamentul este în principal etiologic. Se asociază oxigenoterapia și ventilația artificială. În caz de hipocapnie acută, se poate face sedarea pacientului.

Bibliografie selectivă

- Mitch W. E. Metabolic and clinical consequences of metabolic acidosis. *J Nephrol* 2006 Mar-Apr.:S70-5.
- Moulin B., Peraldi M. N. (eds). *Nephrologie. Ellipses*, Paris 2005.
- Palmer B. F., Alpern R. *Normal acid-base balance and metabolic acidosis. In: Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed).* Richard J. Johnson, John Feehally (eds). Mosby, Edinburg 2003.
- Reddy A. *Essentials of renal physiology*. East Hanover, College Book Publishers 1999.

CAPITOLUL 6

NEFROPATIILE GLOMERULARE

6.1. DEFINIŢIE

Nefropatiile glomerulare (NG) sunt boli renale bilaterale, caracterizate prin manifestări clinice, urinare şi funcţionale renale, produse de leziuni cu localizare exclusivă sau predominantă la nivelul corpusculilor renali.

Semnele clinice şi anomaliile biologice care însoţesc NG sunt rezultatul unor perturbări fundamentale:

- Alterarea permeabilităţii selective a barierei de filtrare glomerulară – ceea ce conduce la *proteinurie*;
- Migrarea elementelor figurate din sânge în lumenul nefronilor – antrenând *hematurie*, *leucociturie* şi formare de *cilindri hematici* şi, respectiv, *leucocitari*;
- Reducerea suprafeţei de filtrare glomerulară – ceea ce duce la *scăderea ratei de filtrare glomerulară*;
- Retenţie de apă şi sodiu – provocând *edeme* şi *HTA*.

NG, în ansamblu, constituie cauza cea mai frecventă de *BCR terminală*.

6.2. PATOGENEZĂ

Leziunile glomerulare pot fi consecinţa unor mecanisme patogenice diverse:

- *Autoimune*: acestea constituie marea majoritate a NG şi pot fi primitive (idiopatice) sau secundare altor afecţiuni (infecţioase, toxice, neoplazice, boli autoimune sistemice etc.).
- *Hemodinamice*: insuficienţa cardiacă, tromboza venei renale;
- *Metabolice*: diabetul zaharat;
- *Paraproteinemii*: mielom multiplu, amiloidoză;
- *Genetice*: sindromul Alport, boala Fabry.

Patogeneza NG autoimune este mediată prin trei tipuri de *anticorpi (Ac)*:

- *Ac care reacţionează cu antigene (Ag) solubile*, din sânge, formând *complexe imune circulante, ce se depun la nivelul glomerulilor*. Aceste Ag pot fi de origine

exogenă (agenţi infecţioşi, medicamente, substanţe toxice) sau endogenă (ADN, IgG, Ag tumorale etc.).

- *Ac care reacţionează cu Ag glomerulare*, formând *complexe imune in situ*. Aceste Ag pot fi:
  - *Captate (plantate) în glomeruli*, de origine exogenă sau endogenă;
  - *Ag glomerulare native*:
    - Ag major al MBG (Ag *Goodpasture*), care se găseşte pe locusul NC1 al lanţului α3 al colagenului IV. Ac anti-Ag Goodpasture se asociază cu sindromul omonim;
    - Ag podocitare (implicate în nefropatia membranoasă idiopatică)

Depozitele de complexe imune activează cascada complementului şi alte procese inflamatorii, precum eliberarea de factori de creştere, factori chemotactici şi citokine proinflamatorii.

- *Ac ANCA* (*"anti-neutrophil cytoplasmic antibodies"*) sunt implicaţi în patogeneza unor *vasculite* sistemice (poliangeita microscopică şi granulomatoza Wegener) şi renale. Aceşti ANCA nu se depun în rinichi, ci determină activarea neutrofilelor, care vor induce, la rândul lor, leziuni glomerulare.

6.3. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile histologice elementare din NG includ următoarele:

- *Endoteliale*: activare, proliferare, incluziuni celulare, endotelioză, necroză;
- *Mezangiale*: hipertrofie, proliferare, modificări morfologice, creşterea sintezei de matrice mezangială, mezangioliză;
- *Podocitare*: tumefierea şi fuziunea proceselor podocitare, detaşarea podocitelor;
- *Epiteliale*: proliferarea celulelor epiteliale parietale (*crescents*);
- *Infiltrate cu celule inflamatorii* (PMN, monocite etc.);
- *Alterarea MBG*: pierderea sarcinilor negative, rupturi, îngroşare şi scleroză, distorsiuni (aspect de "roată dinţată");
- *Depozite imune* (Ig, C3 etc.):
  - Mezangiale;
  - Endomembranoase (subendoteliale);
  - Extramembranoase (subepiteliale).
- *Leziuni cicatriceale*: glomeruloscleroza

După *topografia leziunilor*, acestea pot fi:

- *Difuze* (afectează ≥ 50% din glomeruli) sau *focale* (afectează < 50% din glomeruli);
- *Globale* (afectează glomerulul în întregime) sau *segmentare* (afectează doar unele structuri sau zone ale glomerulului).

Biopsia renală este o explorare *indispensabilă pentru diagnosticul NG primitive la adult*. Caracterizarea morfologică completă a unei NG necesită examinarea

anatomo-patologică a piesei bioptice în *microscopie optică (MO), imunofluorescență (IF) sau imunohistochimie (IHC)* și *microscopie electronică (ME).*

Deși, din păcate, ME și IF/IHC nu sunt întotdeauna disponibile, rolul al acestora în diagnosticul NG este crucial, astfel încât ele trebuie utilizate ori de câte ori este posibil, alături de MO.

Biopsia renală nu este indicată în sindromul nefrotic cortico-sensibil la copil (care are ca substrat NG cu leziuni minime în marea majoritate a cazurilor). De asemenea, biopsia renală este, de cele mai multe ori, neindicată la cazurile cu hematurie microscopică izolată la adult, în care biopsia renală este fie normală, fie relevă boala MBG subțiri, fie depistează o nefropatie cu IgA, care, în acest caz, nu necesită nici un tratament specific.

Fragmentul renal prelevat trebuie să aibă dimensiuni suficient de mari pentru a putea fi examinat prin toate cele trei metode și să conțină un număr suficient de mare de glomeruli, pentru a fi reprezentativ. Pentru o caracterizare adecvată a severității și distribuției leziunilor în MO, sunt necesari minimum 8-10 glomeruli, în majoritatea cazurilor. (Numărul optim de glomeruli depinde de NG respectivă: de exemplu, pentru diagnosticul leziunilor focale ce afectează un procent mic de glomeruli pot fi necesari și 25 glomeruli, în timp ce pentru diagnosticul nefropatiei membranoase este suficient un singur glomerul!).

6.4. CLASIFICARE

Din punct de vedere *etiologic*, NG se clasifică în:

- *NG primitive (idiopatice)*, în care suferința glomerulară apare ca o boală de organ, fără etiologie cunoscută și fără semne de afectare concomitentă a altor organe.
- *NG secundare*, în care etiologia leziunilor renale este cunoscută, iar acestea coexistă adesea cu afectări extra-renale (uneori în cadrul unei boli generale, sistemice) (vezi tabelul 1).

Din punct de vedere *evolutiv:*

- *NG acute*
- *NG subacute (rapid progresive)*
- *NG cronice*

Din punct de vedere *histologic*:

- *NG proliferative (glomerulonefrite, GN):*
  - *GN proliferative endocapilare*
    - *Mezangiale* (de ex., nefropatia cu IgA, purpura Henoch-Schönlein);
    - *Mezangiale și endoteliale*, focale (GN acute infecțioase nestreptococice – de ex. GN din endocardita infecțioasă, GN toxice, GN lupică proliferativă focală) sau difuze (GN acută post-streptococică, GN lupică proliferativă difuză).
  - *GN proliferative extracapilare (crescentice)* (vasculite cu ANCA, sindrom Goodpasture, crioglobulinemii, unele forme de nefropatie lupică, nefropatie cu IgA etc.).
  - *GN membrano-proliferativă*

- *NG neproliferative (glomerulopatii):*
  - *Nefropatia cu leziuni minime*;

Tabelul 1. Cauzele NG secundare.

Infecții	*Bacteriene*: GN post-streptococică, GN din endocardita infecțioasă, lepră, sifilis, tuberculoză etc.; *Virale*: hepatitele B şi C, HIV, *Fungice*: Aspergilus, Candida, Histoplasma *Parazitare*: Schistosoma, Plasmodium, Toxoplasma
Substanțe toxice	*Medicamente*: săruri de aur, captopril, penicillamină, AINS, litiu *Altele*: heroină, mercur, solvenți organici, vaccinuri, seruri, înțepături de insecte, venin de şarpe
Boli metabolice	Diabetul zaharat
Boli autoimune sistemice	*Colagenoze*: lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, sclerodermia, dermato/polimiozita, poliartrita reumatoidă etc. *Vasculite*: purpura Henoch-Schönlein, vasculita lupică, vasculita din crioglobulinemie, poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener, boala Goodpasture
Disproteinemii	Mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenström, crioglobulinemia, amiloidoza
Neoplazii	*Neoplasme solide*: bronşic, mamar, gastric, colonic etc. *Hemopatii maligne*: boala Hodgkin, limfoame non-hodgkiniene, leucemie limfatică cronică, mielom multiplu
Boli genetice	Sindromul Alport, boala Fabry, sindromul nefrotic congenital, amiloidoze ereditare
Altele	HTA, insuficiența cardiacă, tromboza de venă renală, preeclampsia, sindromul hemolitic şi uremic

- *Glomeruloscleroza focală şi segmentară*;
- *Nefropatia membranoasă*;
- *Glomeruloscleroza diabetică*;
- *Amiloidoza*;
- *Glomerulopatii fibrilare (non-amiloide) şi imunotactoide*;
- *Glomerulopatii secundare bolilor vasculare* (HTA benignă sau malignă, vasculite, criza renală sclerodermică, sindromul hemolitic şi uremic);
- *Boala membranelor bazale subțiri şi sindromul Alport* (ereditare)
- *Boala Fabry* (infiltrarea glomerulilor cu lipide, datorită unui deficit genetic de alfa-galactozidază).

Din punct de vedere *clinic*, NG se pot manifesta prin una din următoarele forme:

- *Sindromul nefritic acut* (GN acută);
- *Sindromul nefritic rapid progresiv* (GN rapid progresivă);
- *Sindromul nefrotic*;
- *Hematuria macroscopică izolată*;
- *Anomaliile urinare asimptomatice* (proteinurie sau/şi hematurie microscopică, *fără* HTA, edeme, sindrom nefrotic sau insuficiență renală);
- *Sindromul nefritic/proteinuric cronic* (glomerulonefrita cronică).

6.5. SINDROMUL NEFRITIC ACUT

Se caracterizează prin:
Clinic – debut acut, cu:
- *HTA* (60%),
- *edeme* (85%),
- *oligurie* (50%),
- *hematurie macroscopică* (30%).

Biologic:
- *hematurie* (cu hematii dismorfice),
- *proteinurie moderată* (1–3 g/zi),
- *cilindri hematici* (şi, uneori, leucocitari) şi
- adesea, *insuficienţă renală.*

Anatomo-patologic:
- *infiltrat celular inflamator* variabil şi
- *proliferare celulară* (mezangială, endotelială şi/sau epitelială).

Sindromul nefritic rapid progresiv este un sindrom nefritic acut, care are drept particularităţi:
- *insuficienţă renală rapid progresivă* (în lipsa tratamentului, evoluează inexorabil către BCR terminală în câteva săptămâni sau luni);
- *anatomo-patologic: proliferare extracapilară (crescents)* (în marea majoritate a cazurilor).

6.6. SINDROMUL NEFROTIC

6.6.1. Definiţie

Sindromul nefrotic (SN) se întâlneşte în numeroase NG primitive şi secundare şi se caracterizează prin:
- *proteinurie > 3,5 g/zi* (constituită esenţialmente din albuminurie),
- *hipoproteinemie < 6 g/dl*,
- *hipoalbuminemie < 3 g/dl*,

la care se asociază adesea *edeme*, *hiperlipidemie*, *lipidurie şi tulburări de coagulare.*

SN poate fi *pur*, sau se poate asocia cu elemente *nefritice* (hematurie, HTA, insuficienţă renală), situaţie în care se numeşte SN *impur.*

6.6.2. Patogeneză

În SN, MBG suferă o modificare morfologică (ce se evidenţiază prin MO sau doar prin ME), care se însoţeşte de *alterarea funcţiei de barieră electrostatică* şi/sau de *barieră mecanică.* Sindromul nefrotic din nefropatia cu leziuni minime se datorează

unei pierderi a selectivității electrice, în timp ce în alte NG (de exemplu, nefropatia membranoasă) este alterată esențialmente bariera mecanică. În primul caz, proteinuria este constituită în cea mai mare parte din albumină (*proteinurie selectivă*), iar în al doilea caz, albuminuria se însoțește și de pierderea de proteine plasmatice cu greutate moleculară mai mare (*proteinurie neselectivă*). În SN pur, proteinuria este de regulă selectivă, în timp ce în SN impur, proteinuria este neselectivă.

Rolul podocitului în patogeneza SN

Sita podocitară este elementul principal al barierei de filtrare glomerulară, ce se opune trecerii proteinelor. *Podocitul* este celula afectată primar în glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS), nefropatia membranoasă (NM), nefropatia cu leziuni minime (NLM) și nefropatia diabetică (ND) – cele mai frecvente cauze de SN la adult. Modificările anatomo-patologice clasice observate în ME în toate aceste NG sunt dispariția diafragmelor sitei podocitare și ștergerea proceselor podocitare, care se lărgesc și se aplatizează. Este clar de ce dispariția diafragmelor duce la proteinurie. În schimb, ștergerea proceselor podocitare reprezintă probabil un răspuns al podocitelor la agresiune, și nu cauza proteinuriei.

Până în prezent au fost descrise mai multe tipuri de NG congenitale, caracterizate prin mutații genetice ale diferitelor proteine din structura diafragmei podocitare, printre care: nefrina (SN de tip finlandez), podocina (GSFS familială), CD2-AP, α-actinina-4 și TRPC6. Defecte ale acestor proteine au fost observate însă și în NG dobândite; de exemplu, anomalii ale expresiei și distribuției nefrinei au fost descrise în NLM, NM și ND.

Podocitele nu sunt doar ancorate la MBG, dar ele participă la sinteza și menținerea acesteia. Lezarea podocitelor duce la o creștere a producției de proteine ale matricei MBG, ceea ce explică îngroșarea sa caracteristică din ND și NM. Astfel, podocitele nu numai că limitează direct proteinuria, dar lezarea lor poate influența permeabilitatea glomerulară pentru proteine, prin alterarea compoziției, structurii și funcției MBG.

Multe dintre terapiile antiproteinurice par să aibă o acțiune directă asupra podocitelor. Astfel, s-a arătat că inhibitorii SRAA previn pierderea podocitelor în ND incipientă, prin reducerea apoptozei acestora, limitează reducerea expresiei nefrinei și ameliorează fenomenul de lărgire a pedicelelor. Statinele pot scădea excreția urinară de podocite și proteinuria. Agenții antiinflamatori și imunosupresori, precum glucocorticoizii, inhibitorii calcineurinei și inhibitorii mTOR, pot avea efecte directe asupra podocitelor prin reglarea unor citokine și a unor căi de semnalizare importante în stabilizarea citoscheletului, maturarea și supraviețuirea podocitelor; de asemenea, acești agenți intervin în reglarea expresiei și a distribuției unor constituenți esențiali ai diafragmei și citoscheletului podocitelor.

Pierderea urinară de albumină depășește capacitatea de sinteză hepatică, antrenând astfel *hipoalbuminemia.*

Pierderea urinară a unor *proteine funcționale* poate avea numeroase consecințe:

- transferina → deficit relativ de fier → anemie feriprivă;
- ceruloplasmina → deficit de cupru;
- proteina transportoare a vitaminei D → osteoporoză, tulburări de creștere;
- transcortina → hipocorticism;
- *thyroxin-binding globulin* (TBG) → hipotiroidie;
- Ig și complement → risc de infecții;
- antitrombina III → hipercoagulabilitate sangvină;
- enzime, vitamine → diverse tulburări metabolice;
- proteine transportoare de medicamente → risc de toxicitate medicamentoasă (crește fracția liberă).

6.6.3. Manifestări clinice

Urina spumoasă (cu aspect de "guler de bere") se datorează proteinuriei masive. Este adesea remarcată de pacienți, iar reapariția acestui semn după o perioadă de remisiune indică recăderea SN.

Edemele se întâlnesc aproape constant în SN. Sunt *albe, moi, lasă godeu.* Inițial sunt discrete, palpebrale, apoi apar şi retromaleolar, la gambe, în regiunea lombosacrată şi scrotală. Extinderea edemelor este *proporțională cu severitatea hipoalbuminemiei.* Când albuminemia scade sub 1,5 g/dl, practic se constituie *anasarcă*, cu *edeme subcutanate* generalizate, *revărsate seroase* (pleural, pericardic, ascită, hidrocel) şi *edeme viscerale* (edem al peretelui intestinal, edem cerebral, laringian, pulmonar), determinând simptome specifice legate de aceste localizări.

Există două teorii principale care explică dezvoltarea edemelor în SN:

Teoria clasică susține că *hipoalbuminemia* determină scăderea presiunii oncotice plasmatice, ceea ce induce ieşirea apei din capilare sub acțiunea gravitației şi apariția edemelor declive. Scăderea volemiei stimulează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) şi retenția consecutivă hidro-salină, ceea ce agravează hipoalbuminemia şi edemele.

Această teorie a fost contrazisă de evidențierea la numeroşi pacienți cu SN a unei stări de normo- sau chiar hipervolemie şi a unui gradient de presiune oncotică capilar-interstițiu în limite normale. Ca urmare, a apărut o nouă teorie, conform căreia proteinuria induce *o retenție renală primară de apă şi sare*, chiar înainte de instalarea hipoalbuminemiei. Această anomalie s-ar datora unei lipse de sensibilitate a tubilor nefronici la peptidele natriuretice, din cauza unui defect post-receptor.

6.6.4. Examenul urinii

Proteinuria masivă, *peste 3,5 g/(zi · 1,73 m^2)* este elementul esențial al SN. Adesea depăşeşte 5-10 g/zi. În absența colectării urinii din 24 ore, ea poate fi estimată prin raportul proteine/creatinină (mg/mg) dintr-un eşantion de urină; un raport > 2,5 sugerează SN. Proteinuria poate fi:

- *selectivă* – în SN pur, când este constituită în cea mai mare parte din *proteine serice cu masă moleculară mică*: albumină (> 85%), alfa-1, alfa-2 şi beta-globuline, transferină, ceruloplasmină, factori ai coagulării etc.
- *neselectivă* – în SN impur, când se pierd şi *proteine cu masă moleculară mai mare*, precum IgG. *Indicele de selectivitate* (IS) se defineşte prin raportul clearance IgG/clearance transferină. Proteinuria este considerată selectivă dacă IS < 0,1 şi neselectivă dacă IS > 0,2.

Lipiduria este constituită din colesterol, trigliceride şi fosfolipide. În urină se evidențiază cilindri grăsoşi, corpi lipidici ovali (=celule tubulare pline cu lipide) şi cristale birefringente de colesterol (cu aspect de "cruce de Malta" în lumină polarizată).

Hematuria se întâlneşte în *SN impur*. Hematiile prezintă *dismorfism*, ce atestă originea lor glomerulară. Când hematuria este importantă, pot apare *cilindri hematici.*

6.6.5. Biochimia sangvină

Hipoproteinemie < 6 g/dl, cu *hipoalbuminemie < 3 g/dl*. Electroforeza proteinelor serice mai poate evidenția alfa-2- și beta-globuline crescute (din cauza creşterii lipoproteinelor VLDL şi, respectiv, LDL). Gama-globulinele pot fi scăzute în SN sever, din cauza pierderilor urinare (excepție nefropatia lupică, unde sunt crescute).

Hiperlipidemia este prezentă la marea majoritate a pacienților cu SN, de tip mixt, proporțională cu nivelul proteinuriei. Nu se însoțește de semne clinice precum arc cornean, xantelasme ori xantoame.

Profilul lipidic plasmatic se caracterizează prin:

- creşterea lipoproteinelor VLDL şi LDL în aproape 2/3 din cazuri (hiperlipoproteinemie de tip IIb sau III), numai a LDL (tip IIa), în aproximativ 1/3, sau numai a VLDL (tip IV), in 7%;
- compoziție anormală a LDL, bogate în trigliceride şi în LDL mici şi dense (sdLDL), cele mai aterogene;
- creşterea variabilă a trigliceridelor, serul putând fi clar, opalescent sau chiar lăptos;
- creşterea constantă a colesterolul total şi a LDL-colesterolului;
- creşterea apo-B, paralelă cu LDL-colesterolul;
- HDL variabil, de la scăzut la uşor crescut, şi cu modificari de compoziție: fracția HDL_3 crescută şi fracția HDL_2 scăzută;
- creşterea lipoproteinei (a).

Mecanismele acestei hiperlipidemii sunt complexe şi insuficient clarificate. Sunt implicați mai mulți factori:

- Stimularea sintezei hepatice de LDL, ca răspuns la proteinurie şi hipoalbuminemie, prin activarea HMG-CoA-reductazei.
- Producția hepatică exagerată de VLDL este, de asemenea, o reacție la proteinurie şi se datorează creşterii activității acil-CoA-diaglicerol-aciltransferazei hepatice. Sinteza VLDL este invers proporțională cu albuminemia şi scade sub perfuzie de albumină.
- Acumularea de mevalonat. Mevalonatul este un precursor al colesterolului, care se acumulează în SN, probabil din cauza reducerii excreției sale renale şi a unui defect de catabolizare, stimulând sinteza colesterolului.
- Scăderea activității colesterol-7α-hidroxilazei, o enzimă ce intervine în catabolismul colesterolului şi în sinteza acizilor biliari.
- Scăderea activității lipoprotein-lipazei. Această enzimă este scăzută în țesutul adipos, cu un deficit relativ de apo-C II (un activator al enzimei).
- Alterarea funcției receptorului LDL.
- Scăderea HDL şi a maturării HDL_3 la HDL_2, din cauza unui deficit de lecitin-colesterol-aciltransferază (LCAT), secundar pierderii pe cale urinară a acestei enzime.

6.6.6. Tulburările de coagulare

În SN există o stare de *hipercoagulabilitate*, explicată prin:

- *alterări ale factorilor coagulării*: creşterea nivelului seric al factorilor de coagulare II, V, VII, VIII şi X (din cauza creşterii sintezei hepatice) şi creşterea activității trombinei;
- *scăderea antitrombinei III* (anticoagulant), din cauza pierderii sale urinare;
- *alterarea fibrinolizei*: scăderea concentrației plasminogenului, ca urmare a pierderii sale urinare;

- *alterarea funcției plachetare*: creşterea agregabilității plachetare la ADP şi colagen (asociată hiperlipidemiei şi hipoalbuminemiei).

6.6.7. Diagnosticul SN

Implică diagnosticul *pozitiv*, diagnosticul *diferențial* (cu alte sindroame edematoase), diagnosticul *formei clinice* (pur *vs* impur), diagnosticul *etiologic* şi diagnosticul *anatomo-patologic*.

Puncția-biopsie renală este indicată în *toate cazurile de SN primitiv la adult*. Ea permite diagnosticul formei histologice, furnizează informații valoroase pentru prognostic şi permite urmărirea evoluției prin biopsii repetate. De asemenea, PBR poate releva diagnosticul unui SN secundar (de exemplu, amiloidoza). Pe de altă parte, PBR nu este indicată, de obicei, în SN secundare, atunci când cauza este deja cunoscută (excepție: nefropatia lupică).

6.6.8. Complicaţii

- *Malnutriția şi tulburările de creştere la copil* sunt consecința pierderilor urinare de proteine, vitamine, minerale şi hormoni, precum şi a corticoterapiei. Se manifestă prin întârzierea creşterii, diminuarea maselor musculare, tulburări trofice cutanate (alopecie, unghii friabile), osteomalacie etc.
- *Anemia*, adesea microcitară, se datorează deficitului funcțional de fier, secundar pierderii urinare de transferină.
- *Complicațiile infecțioase* sunt asociate deficitului de Ig şi terapiei imunosupresoare. Pot surveni în special infecții urinare şi respiratorii, dar şi cutanate, septicemii, peritonite primitive etc.
- *Complicațiile trombo-embolice*, favorizate de starea de hipercoagulabilitate, apar la circa 25% dintre pacienți. Riscurile cele mai mari le au pacienții cu nefropatie membranoasă şi cei cu proteinurie şi hipoalbuminemie severe. Cel mai frecvent se întâlnesc tromboze venoase (tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare, embolii pulmonare, tromboza venelor renale), mult mai rar tromboze arteriale. *Tromboza venei renale* (caracteristică SN) este, de obicei, asimptomatică, dar se poate manifesta prin dureri lombare, hematurie micro- sau macroscopică sau insuficiență renală, iar diagnosticul este stabilit prin explorări imagistice ale venelor renale (echo-doppler, CT sau RMN).
- *Complicații cardiovasculare*. Hiperlipidemia, tulburările de coagulare şi HTA, precum şi unele dintre afecțiunile cauzale (diabet, lupus, vasculite) reprezintă factori de risc pentru accidente cardiovasculare (coronariene, cerebrale etc.).
- *Boala cronică de rinichi terminală* poate surveni ca urmare a evoluției oricări NG cronice. Proteinuria masivă, caracteristică SN, este nefrotoxică *per se*, accelerând progresia BCR către stadiul terminal.

6.6.9. Tratament

6.6.9.1. Obiective

Obiectivele tratamentului SN sunt prelungirea supraviețuirii pacientului, pe de o parte, şi prevenirea BCR terminale, pe de altă parte. Puține dintre studiile existente au reuşit însă să evalueze aceste efecte, din cauza numărului mic de pacienți studiați sau/şi a duratei prea scurte de urmărire (majoritatea NG având o evoluție lentă, pe parcursul mai multor ani de zile). Ca urmare, evaluarea răspunsului la tratament se face, de regulă, pe baza unor markeri-surogat, cum sunt evoluția proteinuriei şi a RFG. În funcție de proteinurie, sunt definite:

- *Remisiunea completă* = reducerea proteinuriei la valori < 0,3 g/24 h.
- *Remisiunea parțială* = reducerea proteinuriei la valori între 0,3 şi 3,5 g/24 h sau cu cel puțin 50% față de nivelul inițial.

6.6.9.2. Tratamentul nefroprotector nespecific în NG

Prevenirea progresiei către stadiul de BCR terminală (nefroprotecția) este un obiectiv esențial în toate nefropatiile cronice. În acest scop, *reducerea TA şi a proteinuriei* sunt cruciale. S-a demonstrat că scăderea TA duce la scăderea proteinuriei, iar diminuarea acesteia cu 1 g/zi poate încetini declinul RFG cu 1-2 ml/min pe an. Ideal, proteinuria trebuie redusă *sub 0,5-0,3 g/zi*. Diminuarea proteinuriei este importantă, deoarece reflectă ameliorarea NG, reducerea presiunii intraglomerulare şi reducerea lezării podocitelor. Proteinuria este, de asemenea, toxică pentru celulele tubulare şi pentru interstițiu. Reducerea proteinuriei sub nivelul nefrotic se însoțeşte adesea de normalizarea proteinemiei şi a albuminemiei, ameliorarea simptomelor şi diminuarea riscului complicațiilor metabolice şi tromboembolice ale SN.

Tratamentul antihipertensiv şi inhibitorii sistemului RAA

Controlul TA are ca scop atât prevenirea progresiei BCR, cât şi reducerea riscului cardiovascular.

Obiectivul principal este scăderea şi menținerea *TA <130/80 mm Hg* sau chiar *<125/75 mm Hg*, dacă există proteinurie > 1 g/24 h.

Tratamentul non-farmacologic cuprinde: dieta hiposodată, activitatea fizică moderată, scăderea ponderală (la obezi), evitarea abuzului de alcool şi a unor medicamente ce cresc TA (vasoconstrictoare nazale, amfetamine, steroizi anabolizanți, estrogeni în doze mari, AINS).

Tratamentul farmacologic se începe, de preferință, cu un *inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)*. Această clasă de medicamente are, pe lângă efectul de scădere a TA şi independent de acesta, *acțiuni benefice hemodinamice, antiinflamatoare, antiproliferative şi antifibrotice intraglomerulare*, ceea ce îi conferă un avantaj față de alte clase de agenți antihipertensivi din punctul de vedere al nefroprotecției. IECA sunt preferați înaintea antagoniştilor receptorilor AT1 ai angiotensinei II (ARA II sau sartani), deoarece au, în plus, efecte cardioprotectoare mai clar demonstrate, cresc nivelul bradikininei (substanță vasodilatatoare şi

antifibrotică) şi inhibă aldosteronul (profibrotic). De asemenea, multe dintre IECA sunt mai ieftine decât ARA II.

IECA sunt, în general, bine tolerate, chiar şi la pacienţii cu BCR avansată (creatininemie > 3 mg/dl), deşi, în aceste cazuri, se impune mai multă prudenţă. Riscul de hiperkaliemie poate fi prevenit prin monitorizarea kaliemiei, restricţia aportului de potasiu şi tratament asociat cu diuretice de ansă. Terapia cu IECA se poate însoţi, adesea, de o creştere iniţială a creatininemiei (cu 10-20%), dar, dacă această creştere rămâne stabilă şi moderată, ea nu impune sistarea medicamentului. Se recomandă creşterea progresivă a dozei până la doza maximă tolerată. (Dozele mari sunt mai eficiente şi evită apariţia tahifilaxiei, manifestate la doze mici). Având în vedere beneficiile cardiovasculare şi renale demonstrate în mari studii multicentrice randomizate, ramiprilul pare să fie IECA de elecţie.

Dacă monoterapia cu IECA nu este suficientă pentru atingerea obiectivului TA şi al proteinuriei, se vor adăuga, pe rând: un *diuretic*, un *ARA II* şi, în fine, un *beta-blocant,* sau un *antagonist calcic non-dihidropiridinic* (diltiazem sau verapamil), sau *clonidină,* sau un *alfa-1-blocant.*

Diureticele sunt recomandate înaintea ARA II deoarece potenţează efectul antihipertensiv al IECA, controlează retenţia hidro-salină şi sunt mai ieftine.

ARA II sunt indicate la pacienţii care manifestă reacţii adverse la IECA (tuse, angioedem, alergie). Losartanul şi irbesartanul au demonstrat efecte antiproteinurice şi nefroprotectoare la pacienţii cu diabet zaharat tip II şi nefropatie diabetică. Se recomandă, ca şi pentru IECA, utilizarea dozei maxime tolerate. Faţă de IECA, ARA II au avantajul de a bloca angiotensina II generată pe calea chimazei şi de a favoriza stimularea receptorilor AT2 (cu efecte vasodilatatoare, antiproliferative şi antifibrotice).

Asocierea IECA + ARA II are un efect antiproteinuric probabil superior fiecăreia din cele două clase de medicamente în parte. De asemenea, combină avantajele specifice ale acestora (vezi mai sus); în schimb riscul de hiperkaliemie poate fi crescut.

Metoprololul (un beta-blocant) a demonstrat calităţi antiproteinurice similare ramiprilului şi superioare amlodipinei.

Blocantele canalelor de calciu dihidropiridinice (BCC-DH) trebuie evitate, deoarece, prin stimularea SRAA şi efectul vasodilatator predominant pe arteriola aferentă, cresc presiunea intraglomerulară şi, ca urmare, cresc proteinuria. O serie de mari studii randomizate la pacienţi cu nefropatii cronice au arătat că BCC-DH, în comparaţie cu agenţii care inhibă SRAA (IECA, ARA II şi beta-blocantele), determină creşterea semnificativă a proteinuriei şi a ratei de progresie a BCR. Totuşi, BCC-DH pot fi utilizate, în cvadruplă terapie, alături de IECA + diuretice + ARA II, pentru controlul TA.

Restricţia proteică

S-a demonstrat că reducerea ingestiei de proteine de la nivelul uzual (1-1,5 g/kg/zi) la circa 0,8 g/kg/zi se asociază cu diminuarea proteinuriei cu până la 50%, atât la pacienţii cu proteinurie minimă, cât şi la cei cu SN. La acest nivel de aport proteic nu există risc de malnutriţie, cu condiţia ca aportul caloric (glucidic) să rămână adecvat. Este indicat un consum proteic zilnic egal cu *0,8-1,0 g/kg + proteinuria (g)* şi un aport caloric de 30-35 kcal/kg/zi. De asemenea, se recomandă

înlocuirea proteinelor animale cu *proteine din soia*, care au beneficii antiproteinurice, antifibrotice şi antioxidante. Monitorizarea respectării restricţiei proteice se poate face prin măsurarea excreţiei urinare de uree în 24 ore.

Alte măsuri terapeutice cu rol nefroprotector

Restricţia aportului de sodiu. Un consum de Na de peste 4,5 g/zi (12 g NaCl) poate anula complet efectul antiproteinuric al IECA. Complianţa pacienţilor la restricţia de Na poate fi verificată prin dozarea natriurezei (de exemplu, 100 mmol Na în urina din 24 ore = 6 g NaCl consumate în ziua respectivă).

Restricţia aportului de lichide. Consumul excesiv de lichide nu este benefic şi chiar poate creşte proteinuria şi rata de progresie a BCR.

Blocantele canalelor de calciu non-dihidropiridinice (BCC-NDH), verapamilul şi diltiazemul, au efecte antiproteinurice şi, posibil, nefroprotectoare. Se recomandă folosirea preparatelor cu eliberare prelungită. Asocierea BCC-DH + BCC-NDH are o bună eficacitate antihipertensivă şi poate fi folosită în cadrul unor regimuri pluri-medicamentoase.

Terapia hipolipemiantă, în special cu *statine*, are efecte antiproteinurice, explicate probabil prin reducerea stressului oxidativ şi creşterea oxidului nitric la nivel glomerular. Se recomandă folosirea unei doze maxime de la început (de exemplu, 40 mg simvastatină). În plus, scăderea colesterolemiei are beneficii cardiovasculare certe (probabil, fără prag inferior). Combinaţia IECA + statină potenţează efectul antiproteinuric.

Diureticele antialdosteronice, *spironolactona* şi *eplerenona*, în combinaţie cu IECA, reduc suplimentar proteinuria, dar cresc şi riscul de hiperkaliemie severă.

Oprirea fumatului ar putea scădea proteinuria şi progresia bolii renale.

Scăderea în greutate la pacienţii obezi ar putea fi benefică, ştiind că obezitatea se asociază cu proteinurie şi glomeruloscleroză focală şi segmentară.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt, de regulă, *de evitat* la pacienţii cu boală renală cronică şi HTA. Totuşi, în SN severe, pot scădea proteinuria, cu efecte simptomatice favorabile.

6.6.9.3. Prevenirea şi tratarea complicaţiilor

Tratamentul SN (independent de etiologie şi de substratul histologic) cuprinde o serie de măsuri terapeutice *nespecifice*, cu caracter general, vizând *prevenirea şi tratarea complicaţiilor*:

Dieta trebuie să fie moderat *hiposodată* (4-5 g NaCl/zi, în funcţie de severitatea edemelor şi a HTA), *hipoproteică* şi *hipolipidică* (vezi mai sus).

Evitarea eforturilor fizice mari şi susţinute este recomandabilă la pacienţii cu SN, deoarece favorizează reducerea proteinuriei şi a edemelor. Totuşi, pentru prevenirea complicaţiilor trombotice şi cardiovasculare, este indicată o activitate fizică regulată, moderată – de exemplu, mersul pe jos, în ritm mediu, 3-4 km de două-trei ori pe săptămână.

Tratamentul edemelor implică, pe lângă restricția sodată, administrarea de *diuretice*. Acestea sunt indicate mai ales atunci când există HTA sau/şi semne de congestie pulmonară. În afara acestor două situații, se recomandă mai degrabă evitarea, pe cât posibil, a diureticelor, ținând seama de riscul unor efecte adverse (inclusiv IRA funcțională şi nefrită interstițială) şi posibilitatea mascării efectului terapeutic al medicației imunosupresoare (falsă ameliorare, prin reducerea edemelor). De regulă, se utilizează diureticele *de ansă* (de exemplu, furosemid P.O., 40-160 mg/zi), uneori asociate cu tiazidice (metolazona) sau/şi cu antialdosteronice, pentru potențarea efectului. Se preferă administrarea orală, în 1-2 prize zilnice, pentru comoditate şi pentru efectul durabil. Totuşi, în SN sever, se poate recurge la administrarea diureticelor de ansă I.V. (în bolus sau în perfuzie continuă), pentru a obține o diureză abundentă. Uneori, în cazuri rezistente, cu hipoalbuminemie severă (< 20 g/l), se pot încerca şi perfuzii cu *albumină* (cu eficacitate discutabilă şi risc de efecte adverse, precum şoc anafilactic, HTA sau edem pulmonar acut) sau *ultrafiltrare* mecanică (cu ajutorul maşinii de hemodializă).

La pacienții cu SN, *rezistența la diuretice* este un fenomen frecvent întâlnit. Deoarece diureticele circulă în plasmă legate de albumină, hipoalbuminemia determină o diminuare a transportului diureticelor la locul lor lor de acțiune, la nivelul tubilor renali. Legarea crescută a diureticelor de albumină în interiorul lumenului tubular contribuie, de asemenea, la reducerea cantității de agent activ disponibil, cu 50-65%. În al treilea rând, răspunsul la diuretice la pacienții cu SN este afectat din cauza scăderii sensibilității ansei Henle şi a retenției crescute de sodiu la nivelul tubului distal. În fine, în unele cazuri cu SN sever, absorbția digestivă a diureticelor poate fi insuficientă, din cauza edemului peretelui intestinal. Din aceste motive, dozele de diuretic trebuie crescute de 2-3 ori față de cele utilizate în mod obişnuit la pacienții fără SN, pentru a obține un efect similar.

Sub tratament diuretic, trebuie monitorizate: curba ponderală, diureza, TA, ionograma serică (Na, K), ureea, creatinina. Pacienții trebuie cântăriți zilnic, urmărind o scădere în greutate de circa 0,5-1 kg/zi, chiar şi la cei cu edeme masive. O depletizare hidro-salină prea brutală (mai ales la copii şi la vârstnici) poate antrena hipotensiune arterială şi poate predispune la insuficiență renală acută şi accidente trombotice.

Tratamentul hiperlipidemiei din SN constă, în primul rând, în tratamentul etiologic şi patogenic al nefropatiei.

În ceea ce priveşte dieta, nu numai *restricția lipidică* cantitativă, dar şi modificarea calitativă a grăsimilor şi a proteinelor consumate este importantă. Dieta vegetariană, bazată pe *soia şi ulei de peşte* poate ameliora dislipidemia şi proteinuria. Totuşi, măsurile dietetice singure nu sunt suficiente pentru controlul dislipidemiei, aproape în toate cazurile fiind necesară şi administrarea de medicamente hipolipemiante.

Inhibitorii HMG-CoA reductazei (statinele) au o bună eficiență în scăderea atât a colesterolemiei, cât şi a trigliceridemiei, şi sunt bine tolerate. În plus, există dovezi că statinele ar putea reduce rata de declin a funcției renale, dar acest fapt nu

este clar demonstrat. De asemenea, nu s-a demonstrat până în prezent că aceste medicamente ar ameliora riscul cardiovascular la pacienții cu SN.

Derivații acidului fibric au o eficacitate hipolipemiantă variabilă și risc crescut de rabdomioliză, din cauza creşterii fracției lor plasmatice libere în condiții de hipoalbuminemie.

Prevenirea trombozelor cu anticoagulante (heparină S.C. în doze mici sau antivitamine K) nu se recomandă decât decă există hipoalbuminemie severă (< 2,0-2,5 g/dl) plus alți factori de risc asociați, precum proteinurie > 10 g/zi, obezitate, imobilizare la pat, insuficiență cardiacă severă, intervenții chirurgicale abdominale sau ortopedice recente ori trombofilie genetică. Sub antivitamine K, se urmăreşte menținerea INR între 2,0 și 3,0. Tratamentul anticoagulant curativ, pentru un accident trombotic constituit (tromboză venoasă, tromboembolism pulmonar), trebuie să fie prelungit, până la remisiunea SN. Contraindicațiile anticoagulării sunt: pacienți necooperanți, tulburări ale hemostazei, hemoragii gastro-intestinale în antecedente sau leziuni cerebrale cu potențial hemoragic (tumori, anevrisme). La pacienții cu SN se impune prudență în tratamentul cu antivitamine K, din cauza creşterii fracției lor plasmatice libere în condiții de hipoalbuminemie.

Prevenirea infecțiilor este necesară la toți pacienții cu SN. Se recomandă *vaccinare anti-pneumococică* cu vaccin conjugat heptavalent (7vPCV) și vaccin polizaharidic 23-valent (23vPPV), precum și *vaccinare anuală antigripală.* Răspunsul imun vaccinal nu pare să fie afectat de corticoterapia concomitentă. În schimb, administrarea de vaccinuri vii (rujeolă, rubeolă, oreion, varicelă, rotavirus) este contraindicată la pacienții tratați cu imunosupresoare și trebuie amânată până când doza de prednison se reduce < 20 mg/zi, iar agenții imunosupresori au fost opriți timp de minimum 1-3 luni.

La femeile fertile, trebuie avute în vedere ***riscurile sarcinii.*** Problemele sunt legate atât de potențialul teratogen al unor medicamente (IECA, ARA II, imunosupresoare), mai ales în primul trimestru, cât și de riscul fetal (avort, naştere prematură) și matern (agravarea bolii renale) la pacientele cu NG severe, necontrolate. De asemenea, pentru nefrita lupică există risc de recidivă atât în timpul sarcinii, cât și post-partum.

Bibliografie selectivă

- Appel G. B. Improved outcomes in nephrotic syndrome. *Clev Clin J Med* 2006; 73(2):161-167.
- Bramham K., Hunt B. J., Goldsmith D. Thrombophilia of nephrotic syndrome in adults. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009; 7(6):368-72.
- Cherchi M. Glomerular pathologies. In Rubin E & Farber JL, *Pathology*, 3rd ed., Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999.

- de Seigneux S., Martin P. Y. Management of patients with nephrotic syndrome. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(29-30):416-22.
- Ernst M. E., Gordon J. A. Diuretic therapy: key aspects in hypertension and renal disease. *J Nephrol* 2010; 23(5):487-93.
- Haddad N., Brown C., Hebert L. A.: Retarding Progression of Kidney Disease. In Johnson R, Fehally J (Eds) Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd Ed. Philadelphia, Elsevier, 2007, p. 823-830.
- Hricik D. E., Chung-Park M., Sedor J. R. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1999; 339(13):888-899.
- Hull R. P., Goldsmith D. J. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008; 336(7654):1185-9.
- Jefferson J. A., Shankland S. J. Glomerular disease: the podocyte is ready for prime time and may already be center stage. Nephrology Self-Assessment Program 2006; 5(6):331-338.
- Kodner C. Nephrotic syndrome in adults: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2009; 80(10):1129-34.
- Lacquaniti A., Bolignano D., Donato V., Bono C., Fazio M. R., Buemi M. Alterations of lipid metabolism in chronic nephropathies: mechanisms, diagnosis and treatment. *Kidney Blood Press Res.* 2010; 33(2):100-10.
- Orth S. R., Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338(17):1202-1211.
- Pichler R. H., Shankland S. J. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005; 1-20.
- Schnaper W. H., Robson A. M. Nephrotic syndrome: minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. In Schrier RW, ed., Diseases of the kidney and urinary tract, 7th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
- Schönenberger E., Ehrich J. H., Haller H., Schiffer M. The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1):18-24.
- Touchard G., Goujon J. M. Les glomerulopathies: étude histopathologique. Séminaire National de Néphrologie. Domaine de Belesbat 15-17 juin 2000 - CUEN.
- Vinen C. S., Oliveira D. B. G. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003; 79:206-213.
- Wilmer W. A., Rovin B. H., Hebert C. J., Rao S. V., Kumor K., Hebert L. A. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3217-3232.

6.7. NEFROPATIA CU LEZIUNI MINIME

6.7.1. Definiţie. Epidemiologie

Nefropatia cu leziuni minime (NLM) este o NG întâlnită în special la copii şi caracterizată prin *absenţa leziunilor glomerulare vizibile în MO*, precum şi *absenţa depozitelor de Ig sau complement în IF*. Se manifestă aproape întotdeauna printr-un *sindrom nefrotic*.

Incidenţa NLM pe plan mondial variază între 0,2-15 cazuri/100.000/an la copii şi 0,2-0,6 cazuri/100.000/an la adulţi.

NLM constituie aproximativ 90% din sindroamele nefrotice primitive la copiii < 10 ani, 50% la adolescenţi şi tineri şi 15-25% la adulţi. La copii, incidenţa maximă este la vârsta de 2 ani, iar raportul pe sexe este 2/1 în favoarea băieţilor. La adulţi, vârsta medie la debut este în jur de 40 ani, predomină la rasa albă şi are o distribuţie egală pe sexe.

6.7.2. Clasificare

NLM este *idiopatică* în aproape toate cazurile la copil şi în majoritatea cazurilor la adult. Există o predispoziţie genetică, asociată cu HLA DR7 şi DR8.

Uneori, poate fi *secundară*, asociată cu:

- *medicamente*: AINS, interferon, pamidronat, litiu (rar), săruri de aur (rar);
- *alergene*: polen, praf de casă, înţepături de insecte, vaccinuri;
- *neoplazii*: boala Hodgkin, carcinoame, mycosis fungoides, leucemie limfoidă cronică (rar).

6.7.3. Patogeneză

În patogeneza NLM primitive se presupune a fi implicată o *anomalie a limfocitelor T*, responsabilă de eliberarea unei *citokine* („factor circulant de permeabilitate") capabile să provoace leziuni ale *podocitelor* glomerulare, cu apariţia consecutivă a unei proteinurii severe (figura 1).

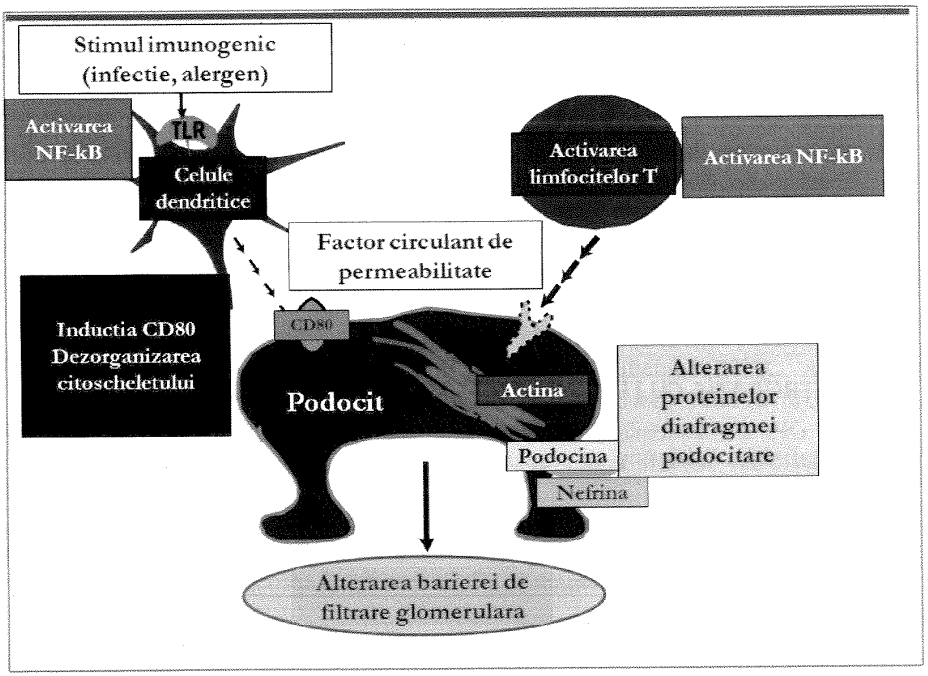


Figura 1. Patogeneza NLM.

Ipoteza patogenezei autoimune a NLM este susţinută de mai multe *argumente clinice şi experimentale*: 1) transplantul unui rinichi de la un donator cu NLM la un primitor sănătos duce la

dispariția completă a sindromului nefrotic în mai puțin de o săptămână; 2) plasmafereza poate duce la remisiunea proteinuriei la pacienții cu NLM rezistentă la alte terapii; 3) injectarea la animale de experiență de limfocite T sau de plasmă prelevate de la pacienți cu NLM pot induce proteinurie la aceste animale; 4) a fost descrisă transmiterea materno-fetală, tranzitorie, a NLM.

În fazele active ale bolii, la pacienții cu NLM se constată o creștere a numărului de limfocite T și B și a eliberării de citokine în circulație. Principalele *anomalii limfocitare* includ: inhibiția hipersensibilității de tip întârziat, perturbarea comutării izotipice și o polarizare particulară a limfocitelor T, rezultată dintr-o activare transcripțională anormală. Limfocitele T modificate prezintă un profil secretor mixt, cu o producție crescută de interleukine atât de tip Th1 (IFN, IL-8), cât și de tip Th2 (IL-13, IL-10). Alte anomalii limfocitare au mai fost descrise: scăderea producției de IL-4 de către limfocitele CD4+, expansiunea limfocitelor CD4+CD25+, precum și proliferarea limfocitelor B.

Citokina responsabilă de leziunile podocitare nu a fost identificată, dar există mai multe candidate posibile, printre care: factorul de permeabilitate vasculară (VPF), hemopexina, IL-8, IL-13 și o glicoproteină de 100 kD. Factorul de permeabilitate vasculară acționează asupra tuturor capilarelor din organism, inclusiv a celor glomerulare; eliberarea sa este stimulată de IL-2, IL-15, IL-12 și IL-18 și este inhibată de TGF-β1. *Hemopexina* este o protează care activează protein-kinazele B și RhoA și care este capabilă să inducă reorganizarea nefrin-dependentă a citoscheletului de actină al podocitelor, pe culturi celulare; determină reducerea glicocalixului endotelial și crește difuziunea transendotelială a albuminei; injectarea sa la șobolan provoacă proteinurie și alterări glomerulare caracteristice NLM; poate fi detectată în urina pacienților cu NLM activă, dar nu și în cursul remisiunilor.

În geneza alterărilor podocitare par să fie implicate două mecanisme patologice. În primul rând, se produce o creștere a expresiei CD80 pe suprafața podocitelor, indusă fie de factorul de permeabilitate, fie de un antigen viral sau alergic, iar aceasta la rândul său determină rearanjarea anormală a actinei, cu creșterea permeabilității glomerulare și proteinurie consecutivă. În al doilea rând, este afectată autoreglarea normală a CD80, care explică persistența expresiei crescute a acestui receptor și a proteinuriei.

6.7.4. Anatomie patologică

La *examenul în MO, glomerulii apar de aspect normal* sau cu o discretă expansiune mezangială, iar în IF *nu se observă depozite imune* semnificative. Dimpotrivă, ME relevă *dispariția* (ce dă impresia de *aglutinare* sau *fuzionare*) *a proceselor podocitare* (pedicele), MBG fiind normală. Acest aspect de fuziune a pedicelelor nu este specific NLM, putând fi întâlnit în majoritatea NG cu SN sever.

Un examen în MO nu este suficient pentru a diagnostica NLM, deoarece glomeruli optic normali pot apare și în alte nefropatii: glomeruloscleroza focală și segmentară și nefropatia membranoasă la debut, nefrita lupică sau NIgA cu leziuni minime, sindrom Alport sau nefropatii non-glomerulare.

6.7.5. Manifestări clinice

Tabloul clinic tipic al NLM la copil este de *sindrom nefrotic* de obicei pur, care debutează brutal, cu edeme masive (până la anasarcă), hipoalbuminemie, hiperlipidemie, proteinurie severă (> 10 g/zi) și sediment urinar normal (absența hematuriei). Funcția renală este, de regulă, nealterată.

La adult, boala se prezintă, de asemenea, cu sindrom nefrotic sever, dar asociat adesea cu HTA (40%) și hematurie microscopică (30%).

6.7.6. Evoluţie, complicaţii, prognostic

Complicaţiile caracteristice sindromului nefrotic se întâlnesc frecvent în NLM: tromboze, infecţii (pneumonii, peritonită primitivă la copil), osteoporoză etc. La adulţi au fost descrise adesea (25%) episoade de insuficienţă renală acută, având ca substrat probabil fie edemul interstiţial, fie o necroză tubulară acută ischemică.

Remisiuni spontane pot surveni la 25% din cazuri.

Evoluţia către BCR terminală este *excepţională.*

6.7.7. Tratament

Tipic, NLM este o NG *corticosensibilă.*

6.7.7.1. Tratamentul NLM la copil

Biopsia renală nu este necesară la copiii <10–12 ani cu sindrom nefrotic, la care alte NG în afară de NLM sunt extrem de rare.

Tratamentul iniţial constă în *prednison* 2 mg/kg/zi (maximum 60 mg/zi), 6 săptămâni, apoi 1,5 mg/kg (maximum 40 mg) odată la 2 zile, alte 6 săptămâni, după care se opreşte brusc. (Oprirea bruscă este lipsită de riscuri şi poate limita efectele adverse ale corticoterapiei prelungite).

Răspunsul la tratament se defineşte astfel:

- *Remisiune* = raport proteine/creatinină în urină (Up/c) <0,2 sau proteinurie absentă sau 1+ la examenul cu bandeleta urinară. Aproape 90% dintre pacienţi răspund la corticoterapie în <4 săptămâni. Remisiuni prelungite (≥2 ani) se menţin în 50% din cazuri.
- *Recădere* = Up/c ≥2 sau proteinurie ≥2+, după o perioadă de remisiune. Aproximativ 75% dintre pacienţi prezintă cel puţin o recădere.
- *Recăderi frecvente* = ≥2 recăderi în primele 6 luni după tratamentul iniţial sau ≥4 recăderi în orice perioadă de 12 luni. Acest tip de evoluţie se observă la 30% din pacienţi, în primii 2 ani după tratamentul iniţial.
- *Corticodependenţă* = recădere apărută în cursul perioadei de reducere a dozelor de corticosteroizi sau la mai puţin de 2 săptămâni după oprirea corticoterapiei. Corticodependenţa se întâlneşte la aprox. 25% din cazuri.
- *Corticorezistenţă* = absenţa remisiunii după 4 săptămâni de corticoterapie zilnică. Corticorezistenţa nu implică stoparea sau modificarea tratamentului, ci continuarea acestuia conform protocolului, deoarece un răspuns tardiv este posibil.

Tratamentul recăderilor se face cu *prednison* 2 mg/kg/zi până la remisiune, apoi 1,5 mg/kg odată la 2 zile, 4 săptămâni.

Tratamentul recăderilor frecvente cuprinde mai multe opţiuni:

- *Prednison* 2 mg/kg/zi, până la dispariţia proteinuriei, apoi 1,5 mg/kg odată la 2 zile,

apoi scădere progresivă în 2 luni până la 0,5 mg/kg la 2 zile (în total: 3-4 luni);

- *Ciclofosfamidă P.O.* 2 mg/kg/zi, 12 săptămâni, *plus prednison* 1,5 mg/kg/2 zile, 4 săptămâni, redus apoi progresiv în decursul următoarelor 4 săptămâni;
- *Ciclosporină* 3-5 mg/kg/zi, divizată în 2 prize, timp de 2-5 ani.
- *MMF* 25-36 mg/kg/zi (max. 2 g/zi), divizat în 2 prize zilnice, 1-2 ani, asociat cu *prednison* în doze reduse progresiv;
- *Levamisol*, 2,5 mg/kg odată la 2 zile, timp îndelungat (?)

La copiii cu NLM cu recăderi frecvente, *corticoterapia* simplă poate fi continuată, dacă nu există efecte adverse, dar durata optimă nu este cunoscută. Totuşi, o metaanaliză din 2008 a principalelor studii a arătat că *asocierea corticoizilor cu agenţi citotoxici* (ciclofosfamidă sau clorambucil, 8 săptămâni) *sau cu ciclosporină* (ani de zile) este superioară monoterapiei cortizonice în reducerea ratei recăderilor.

Ciclofosfamida, în combinaţie cu steroizi, este capabilă să inducă remisiuni susţinute timp de 2 ani la 72% din cazuri şi 5 ani la 36%. Se poate administra atât P.O., cât şi I.V., cu rezultate asemănătoare. Pe de altă parte, acest tratament se asociază cu efecte adverse semnificative, inclusiv infecţii severe (1,5%), neoplazii (0,2–0,6%) şi decese (1%). Toxicitatea gonadică (mai ales la băieţi) poate fi minimalizată dacă nu se depăşeşte doza cumulată de 200 mg/kg. *Clorambucilul*, un alt agent alkilant, are eficacitate similară, dar, posibil, efecte adverse mai frecvente.

Ciclosporina, administrată timp de 2-5 ani, a determinat o rată de remisiune de 60% în primul an de tratament, dar care a scăzut la 28% în al doilea an. Aproape 40% din pacienţi necesită corticoterapie asociată pentru menţinerea remisiunii. Eficacitatea ciclosporinei este egală cu cea a agenţilor alkilanţi. Pe de altă parte, riscul de nefrotoxicitate al ciclosporinei impune monitorizarea funcţiei renale şi a nivelelor serice ale medicamentului (dozele se ajustează pentru a menţine o concentraţie serică reziduală, C_0, între 100-200 ng/ml sau/şi o concentraţie după 1–2 h de la administrare, C_1/C_2, între 600-800 ng/ml).

Într-un studiu pe 33 pacienţi, un tratament de 6 luni cu *MMF* şi prednison, a determinat remisiune la 75%, care s-a menţinut la 25% din aceştia după oprirea tratamentului, şi o reducere a ratei recăderilor de la 1 episod la 2 luni la 1 episod la 14,7 luni. Eficacitatea MMF pare să fie comparabilă cu cea a ciclosporinei, deşi acest lucru nu este încă clar dovedit.

Studii efectuate în trecut au arătat că *levamisolul* (un antihelmintic cu proprietăţi imunomodulatoare) este o alternativă viabilă la corticoterapie, dar trebuie administrat timp îndelungat pentru a preveni recăderile. Medicamentul a fost însă retras de pe piaţă în ţări ca SUA (în 2000) şi Canada (în 2003), din cauza riscului unor efecte adverse importante şi a existenţei unor agenţi antihelmintici mai eficienţi, iar din 2005 compania farmaceutică producătoare a încetat să-l mai fabrice, din aceleaşi motive.

Tratamentul cazurilor corticodependente

- *Corticosteroizii* sunt preferaţi, în absenţa efectelor adverse majore. Alte opţiuni posibile sunt:
  - *Ciclosporina*, 3-5 mg/kg/zi, în 2 prize;
  - *Tacrolimus*, 0,05-0,1 mg/kg/zi, în 2 prize;
  - *MMF*, 24-36 mg/kg/zi (max. 2 g/zi);
  - *Ciclofosfamida* P.O.;
  - *Clorambucil;*
  - *Levamisol*, 2,5 mg/kg odată la 2 zile;
  - *Mizoribina.*

  Unii copii se pot menţine în remisiune cu doze mici de corticoizi, în administrare

zilnică sau alternă, dar pot prezenta în continuare recăderi. Efecte adverse precum obezitatea, HTA sau cataracta nu sunt rare, iar apariţia lor impune căutarea unei alternative terapeutice.

Tratamentul cazurilor corticorezistente

În aceste situaţii se impune efectuarea unei *biopsii renale* pentru a se exclude o altă NG, în special o glomeruloscleroză focală şi segmentară (GSFS).

Tratamentul optim nu este definit, deoarece nu există suficiente studii randomizate controlate. Există trei opţiuni terapeutice majore:

- *Agenţi imunosupresori: inhibitori de calcineurină (ciclosporina, tacrolimus), MMF, metilprednisolon în bolusuri I.V.* sau *agenţi citotoxici (ciclofosfamida, clorambucilul)*. Dozele mari de corticoizi, sub formă de *metilprednisolon I.V.*, eventual în asociere cu *agenţi alkilanţi*, pot induce remisiuni complete la jumătate din cazuri şi pot preveni evoluţia spre BCR terminală. *Ciclosporina*, administrată timp de o lună, în asociere cu 6 luni de corticoterapie, poate determina remisiune la 50% dintre pacienţi. Un studiu comparativ a arătat că eficacitatea ciclosporinei este superioară ciclofosfamidei.
- *Agenţi imunostimulatori: levamisolul* (vezi comentariile de mai sus).
- *Antagoniştii SRAA (IECA şi ARA2)* au efecte antiproteinurice şi nefroprotectoare demonstrate şi sunt, în general, bine toleraţi.

6.7.7.2. Tratamentul NLM la adult

La adulţi, agentul sau agenţii terapeutici optimi, dozele şi durata tratamentului, atât pentru episodul iniţial, cât şi pentru recăderi, nu au fost bine definite până în prezent. Există doar trei studii randomizate controlate, care au cuprins în total 68 pacienţi. Acestea nu au evidenţiat nici un avantaj al corticoterapiei, în comparaţie cu placebo, privind rata remsiunilor complete sau parţiale; de asemenea, nu s-a observat nici o diferenţă semnificativă între corticoterapia orală simplă (prednison) şi cea combinată cu bolusuri I.V. (metilprednisolon).

În aceste condiţii, indicaţiile terapeutice pentru NLM la adult sunt, prin extrapolare, similare cu cele folosite în pediatrie.

Tratamentul episodului iniţial se face cu *prednison* 1 mg/kg/zi, timp de 8-16 săptămâni sau până la obţinerea remisiunii plus încă o săptămână. Remisiuni complete se obţin la 70-80% din cazuri. Ulterior, se trece la administrare discontinuă, 1 mg/kg la 2 zile, timp o lună, după care se reduce progresiv, pe parcursul mai multor luni.

Răspunsul la corticoterapie apare, de regulă, mai tardiv decât la copii (în medie, după 3 luni de tratament). Din acest motiv, corticorezistenţa nu poate fi afirmată după mai puţin de 16 săptămâni de tratament.

Peste 70% dintre pacienţi prezintă *recăderi*, iar 30-40% au recăderi frecvente. Recăderile ocazionale pot fi tratate cu *corticoizi* sau cu *ciclosporină*; asocierea ciclosporină + prednison permite obţinerea unui răspuns mai rapid şi doze mai reduse de steroizi în comparaţie cu tratamentul cu prednison singur. Cazurile cu recăderi frecvente pot răspunde favorabil la *ciclofosfamidă, ciclosporină sau MMF*.

Aceiaşi agenţi pot fi folosiţi şi la cazurile corticorezistente sau corticodependente, având o rată medie de remisiune de 60%.

Bibliografie selectivă

- Araya C., Diaz L., Wasserfall C., Atkinson M., Mu W., Johnson R., Garin E. T. regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(9):1691–1698.
- Audard V., Lang P., Sahali D. [Minimal change nephrotic syndrome : new insights into disease pathogenesis]. *Med Sci* (Paris) 2008; 24(10):853–858.
- Del Rio M., Kaskel F. Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(2):151–156.
- Eguchi A., Takei T., Yoshida T., Tsuchiya K., Nitta K. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1):124–129.
- Gipson D. S., Massengill S. F., Yao L. et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009; 124(2):747–757.
- Grimbert P., Audard V., Remy P., Lang P., Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 245–248.
- Hodson E. M., Alexander S. I. Evaluation and management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(2):145–150.
- Hodson E. M., Willis N. S., Craig J. C. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1):CD002290.
- Lane J. C., Kaskel F. J. Pediatric nephrotic syndrome: from the simple to the complex. *Semin Nephrol* 2009; 29(4):389–398.
- McCarthy E. T., Sharma M., Savin V. J. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11):2115–2121.
- McGrogan A., Franssen C. F., de Vries C. S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2):414–430.
- Palmer S. C., Nand K., Strippoli G. F. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1):CD001537.
- Pichler R. H., Shankland S. J. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005; 1–20.
- Plank C., Kalb V., Hinkes B., Hildebrandt F., Gefeller O., Rascher W. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(9):1483–1493.
- Schnaper W. H., Robson A. M. Nephrotic syndrome: minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. In Schrier RW, ed., Diseases of the kidney and urinary tract, 7th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
- Shigidi M. M. The treatment of relapse in adults with minimal change nephrotic syndrome: myths and facts. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22(1):10–17.
- Shimada M, Araya C, Rivard C, Ishimoto T, Johnson RJ, Garin EH. Minimal change

disease: a "two-hit" podocyte immune disorder? *Pediatr Nephrol* 2011; 26(4):645–649.
- Waldman M., Crew R. J., Valeri A., Busch J., Stokes B., Markowitz G., D'Agati V., Appel G. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):445–453.

6.8. GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ŞI SEGMENTARĂ

6.8.1. Definiţie

Glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS) reprezintă un *grup heterogen* de NG, definite prin prezenţa unei *scleroze* ce afectează iniţial numai o parte dintre glomeruli (GS *focală*) şi numai o regiune limitată a acestora (GS *segmentară*). Poate fi *primară* sau *secundară*. Forma primară se manifestă de obicei prin *sindrom nefrotic*, are o *evoluţie lentă* spre BCR terminală (în 5-20 ani) şi o rată ridicată de *recurenţă pe rinichiul transplantat*.

6.8.2. Epidemiologie

GSFS constituie *7-20%* (11% în România) *din totalul NG primare* (la toate vârstele). În SUA, incidenţa GSFS a crescut în ultimii 20-30 ani, devenind astăzi cea mai frecventă NG primară. Afectează predominant *rasa neagră*; la negrii americani, GSFS constituie peste 50% din toate cauzele de sindrom nefrotic şi are o prevalenţă de 4 ori mai mare decât la albi. De asemenea, se întâlneşte ceva mai frecvent la sexul masculin.

6.8.3. Patogeneză

Din punct de vedere patogenic, GSFS se clasifică astfel: 1) GSFS prin *afectarea directă a podocitelor*, 2) GSFS asociată unei *adaptări nefronice* şi 3) GSFS *„cicatriceală"* (vezi tabelul 2).

6.8.3.1. GSFS prin lezarea directă a podocitelor

GSFS primară reprezintă majoritatea cazurilor de GSFS. Etiopatogeneza sa nu este clară, dar implică în esenţă o *alterare structurală şi funcţională a podocitelor*, alterare ce ar putea fi indusă de factori precum o proteină nefrotoxică circulantă, infecţii virale sau mutaţii genetice dobândite ale unor proteine podocitare.

Ipoteza existenţei unui *factor circulant de permeabilitate glomerulară* (ca şi în NLM) este susţinută de: 1) observaţia că serul pacienţilor cu GSFS provoacă creşterea permeabilităţii glomerulare *in vitro*; 2) inducerea unei proteinurii la animale de experienţă prin injectarea acestui ser; 3) apariţia frecventă şi adesea foarte precoce a recidivei GSFS pe rinichiul transplantat; 4) diminuarea proteinuriei asociate GSFS după plasmafereză. Acest presupus factor circulant de permeabilitate nu a fost încă identificat, dar printre candidaţii posibili se numără hemopexina, receptorul solubil pentru urokinază şi CLC-1 (o citokină din familia IL-6).

Tabelul 2. Clasificarea GSFS.

GSFS prin lezarea directă a podocitelor	*Primară (idiopatică)*	
	Genetică (mutații ale unor proteine podocitare)	*GSFS izolată:* • Nefrina (NPHS1) • Podocina (NPHS2) • Alfa-actinina-4 (ACTN4) • Proteina asociată CD2 (CD2AP) • *Transient receptor potential cation channel-6* (TRPC6) • Fosfolipaza C-ε1 (PLCE1) • Proteina asociată tumorii Wilms-1 (WT1)
		GSFS asociată unor sindroame genetice: • WT1 — Sdr. Frasier • mtDNA $tRNA^{Leu}$ — Sdr. MELAS (miopatie mitocondrială–encefalopatie–acidoză lactică–stroke) • *Paired homeobox protein* (PAX2) — Sdr. renal-colobom • *Lim homeobox transcription factor 1B* (LMX1B) — Sdr. unghie-rotulă
	Secundară	• *Infecții*: HIV, VHB, VHC, parvovirus B19, • *Toxice, medicamente*: heroină, litiu, pamidronat, interferon-α, ciclosporină, • *Neoplazii*: limfoame, carcinoame, mielom, • Gamapatii monoclonale de semnificație incertă
GSFS secundară unei adaptări nefronice	*Reducție nefronică*	• *Congenitală*: agenezia renală unilaterală, hipoplazia renală segmentară, oligomeganefronia • *Dobândită* - Nefrectomie parțială pe rinichi unic - Rinichi transplantat de la copil la adult - Rinichiul controlateral unui rinichi cu stenoză a arterei renale - Nefropatii interstițiale: nefropatia de reflux, nefropatia analgezică - Nefropatii glomerulare diverse, în stadii avansate - Nefropatii vasculare: preeclampsie, sindrom hemolitic și uremic, nefroangioscleroză, necroză corticală, ateroembolism - Nefropatia cronică a grefei renale - Nefrită de iradiere - Siclemie
	Hiperperfuzie și hiperfiltrare glomerulară, fără reducție nefronică inițială	• Diabet • Obezitate morbidă • Cardiopatii congenitale cianogene
GSFS „cicatriceală"	Scleroza segmentară rezultă prin vindecarea unei leziuni inflamatorii prealabile (este o veritabilă cicatrice, cu depozite de colagen de tip I și III)	

Rolul unor *infecţii virale* este plauzibil, având în vedere că a fost descrisă asocierea unor GSFS secundare cu infecţii cu HIV, parvovirus B19 sau virusuri hepatitice.

În GSFS idiopatică s-a constatat *dispariţia unor markeri podocitari* (precum podocalixina, sinaptopodina, receptorul pentru C3b şi proteina glomerulară epitelială GLEPP-1). Dată fiind existenţa formelor genetice de GSFS, în care sunt implicate mutaţii genetice ale altor proteine podocitare, precum nefrina, podocina sau alfa-actinina-4, se speculează că şi unele cazuri de GSFS idiopatică dobândită ar putea fi explicate prin *mutaţii genetice dobândite ale unor proteine podocitare.*

Oricare ar fi factorul cauzal, leziunile podocitare implică patru mecanisme principale: (1) alterarea componentelor diafragmei podocitare, (2) perturbarea citoscheletului de actină, (3) afectarea MBG sau a interacţiunii acesteia cu podocitele şi (4) alterarea electronegativităţii suprafeţei podocitelor.

Au fost descrise cazuri de NLM corticorezistente, la care repetarea biopsiei renale a evidenţiat GSFS. În aceste situaţii, nu este clar dacă GSFS a survenit într-adevăr în evoluţia unei NLM (cele două boli reprezentând astfel două stadii ale aceleiaşi entităţi patologice: „boala podocitelor") sau dacă, de fapt, GSFS era prezentă de la început, dar nu a fost diagnosticată la prima biopsie renală (lucru de asemenea posibil, având în vedere caracterul focal al GSFS şi localizarea sa iniţială doar la glomerulii profunzi, juxtamedulari).

Lezarea podocitelor induce apoptoza şi detaşarea acestor celule de pe MBG. *Pierderea de podocite* este considerată un element important în patogeneza GSFS. Leziunile iniţiale sunt agravate în continuare de eliberarea de citokine, de stressul mecanic şi de pierderea polarităţii electrice.

Foarte importante sunt mecanismele prin care leziunile podocitare determină scleroza glomerulară. Pe măsură ce numărul podocitelor se reduce, MBG devine expusă şi interacţionează cu celulele epiteliale parietale, formând *sinechii.* Extinderea sinechiilor şi/sau scurgerea de proteine în spaţiul Bowman determină constituirea unor depozite de colagen, care vor provoca, în ultimă instanţă, colabarea anselor capilare.

Factorii implicaţi în progresia GSFS către BCR terminală au fost, de asemenea, recent studiaţi. Se presupune că un rol major în acest proces îl joacă *citokinele şi factorii de creştere.* Factorul de creştere *TGFβ* şi proteinele sale efectoare (*Smad*) pot induce glomeruloscleroză pe modele animale. La activarea TGFβ contribuie, printre alţi factori, *sistemul renină-angiotensină*, ceea ce ar explica importanţa acestui sistem în progresia bolii; în plus, s-a demonstrat că angiotensina este capabilă să producă stress oxidativ şi alterarea citoscheletului podocitelor. De asemenea, intervin şi alţi factori de creştere, ca *PDGF* şi *VEGF*, precum şi stressul mecanic reprezentat de *hiperfiltrarea glomerulară.*

O contribuţie importantă la progresia bolii o au *leziunile tubulo-interstiţiale*, induse probabil de proteinurie. Citokine ca TGFβ participă la recrutarea monocitelor, macrofagelor şi celulelor T şi, consecutiv, la eliberarea altor citokine, printre care IL-1 şi TNFα. Toate aceste procese inflamatorii determină leziuni ale celulelor tubulare şi recrutarea de fibroblaste, care vor produce depozite de colagen şi fibroză interstiţială.

GSFS genetice se întâlnesc rar (1-3% din totalul GSFS). Ele rezultă din *mutaţii* ale genelor ce codifică diverse proteine implicate în structura sau funcţia normală a membranei fantei podocitare.

Nefrina (NPHS1) este o componentă majoră a membranei diafragmei podocitare. Are un rol foarte important în menţinerea integrităţii acestei membrane, după cum o demonstrează faptul că şoarecii cu deficit de nefrină dezvoltă proteinurie şi ştergerea proceselor podocitare. La om, mutaţia nefrinei este responsabilă de sindromul nefrotic de tip finlandez. Pe lângă manifestările renale, pacienţii cu această afecţiune pot prezenta şi tulburări neurologice, precum hipotonie musculară, diskinezie, atrofie cerebrală uşoară şi surditate. Recidiva sindromului nefrotic pe rinichiul transplantat este posibilă în 20-25% din cazuri, datorită dezvoltării de anticorpi anti-nefrină.

Podocina (NPHS2) face parte dintr-o familie de proteine numite stomatine. Este localizată la nivelul inserției membranei diafragmei podocitare. La modele experimentale, disfuncția podocinei determină alterarea acestei membrane și proteinurie. La om, mutațiile podocinei sunt asociate cu un sindrom nefrotic familial, cortico-rezistent, cu transmitere autosomal recesivă (dar au fost descrise și cazuri sporadice). Mutațiile podocinei constituie 40% din totalul cazurilor de sindrom nefrotic familial cortico-rezistent în Europa și SUA, dar sunt practic necunoscute în Extremul Orient. Riscul de recidivă pe rinichiul transplantat a GSFS secundare mutației podocinei este redus, în comparație cu GSFS primară.

Proteina asociată CD2 (CD2AP) este o proteină multifuncțională, localizată atât în membrana cât și în citoplasma celulelor, având rol în remodelarea citoscheletului, endocitoză și supraviețuirea celulară. Interacționează atât cu proteinele citoscheletului, F-actina și sinaptopodina, cât și cu proteinele membranei fantei podocitare, nefrina și podocina, jucând astfel un rol în ancorarea acestei membrane de citoschelet. Au fost descrise cazuri de GSFS secundare unor mutații heterozigote ale CD2AP, izolate sau asociate cu mutații ale nefrinei.

Alfa-actinina-4 (ACTN) este o proteină care are rol în organizarea filamentoasă a actinei și în menținerea integrității citoscheletului podocitelor. Mutațiile ACTN-4 sunt asociate cu o formă familială de GSFS cu transmitere autosomal dominantă.

Proteina WT1 este un factor de transcripție implicat în reglarea proliferării și diferențierii celulare. Mutațiile WT1 se asociază cu tumora Wilms (cea mai frecventă formă de cancer la copii), precum și cu sindroamele Denys-Drash și Frasier, caracterizate prin scleroză mezangială difuză sau GSFS, malformații genito-urinare și risc crescut de tumoră Wilms și disgerminoame gonadice.

Receptorul cationic tranzitoriu-6 (*transient receptor potential cation channel-6*, TRPC6) face parte din familia de canale ionice TRP și este localizat pe suprafața podocitelor, la nivelul corpului acestora, a pedicelelor primare și în apropierea fantei podocitare, unde interacționează cu nefrina și cu podocina. Mutații ale TRPC6 au fost depistate în familii cu o formă de GSFS cu transmitere autosomal dominantă.

Sindromul unghie-rotulă este o afecțiune genetică rară, cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin displazie unghială, absența sau malformația rotulelor, displazia umerilor și, adesea, glaucom și afectare renală. Biopsia renală poate releva NG proliferative sau GSFS. Gena implicată este factorul de transcripție LMX1B, care, printre altele, are un rol în expresia CD2AP și a podocinei.

Citopatiile mitocondriale reprezintă un grup heterogen de afecțiuni multisistemice, cauzate de mutații fie ale ADN-ului mitocondrial de origine maternă (mtDNA), fie ale ADN-ului nuclear. Mutațiile genei $tRNA^{Leu(UUR)}$ sunt responsabile de sindromul MELAS (miopatie mitocondrială–encefalopatie–acidoză lactică–stroke), dar și de GSFS, uneori asociată cu diabet și surditate. La majoritatea cazurilor, GSFS se manifestă cu proteinurie sub-nefrotică și are o progresie lentă.

Când se suspectează o boală genetică (cu sau fără agregare familială), investigațiile clinice și de laborator trebuie orientate către depistarea unor anomalii sugestive (neurologice, osoase, oculare, auditive, genitale etc.). În cazurile pozitive, etapa următoare presupune screening-ul pentru cele mai frecvente afecțiuni genetice dintre cele menționate.

În ***GSFS secundare***, leziunile podocitare sunt provocate de agresiuni infecțioase, toxice sau paraneoplazice.

GSFS este leziunea principală întâlnită în *nefropatia asociată infecției cu HIV* (*HIVAN*). Această nefropatie reprezintă a treia cauză de BCR terminală la negrii americani între 20-64 ani. Virusul HIV a fost identificat în celulele renale, glomerulare și tubulare, ale pacienților infectați, dar rolul său exact în patogeneza HIVAN rămâne neclar.

Intoxicația cu heroină este asociată cu apariția unei GSFS (*nefropatia la heroină*), chiar și la pacienții HIV-negativi. Se întâlnește predominant la negri și ar putea fi, de fapt, secundară nefrotoxicității unor impurități din heroină. În ultimii ani, această afecțiune se observă din ce în ce

mai rar, fie datorită purificării superioare a heroinei, fie mortalității precoce a heroinomanilor infectați cu HIV.

6.8.3.2. GSFS secundară unei adaptări nefronice

În situațiile în care numărul total al nefronilor este mult redus (reducție nefronică congenitală sau dobândită), *hipertensiunea, hiperfiltrarea și hipertrofia compensatorie la nivelul nefronilor restanți* antrenează, în modele experimentale, leziuni de GSFS. Acest mecanism este probabil implicat și în apariția GSFS în cursul unor afecțiuni precum nefropatia de reflux sau nefroangioscleroza benignă. Pierderea a cel puțin 75% din masa renală, după nefrectomii parțiale (pentru tumori maligne) pe rinichi unic, a fost urmată de proteinurie și evoluție către insuficiență renală. Dimpotrivă, pierderea a numai 50% din masa renală nu pare să aibă consecințe negative, după cum o demonstrează evoluția donatorilor vii de grefă renală. (Apariția unor cazuri de GSFS la pacienți cu agenezie renală unilaterală se explică probabil prin prezența simultană a unor leziuni malformative pe rinichiul unic).

Asocierea dintre *obezitate* și GSFS este cunoscută de mulți ani. Mecanismele patogenice includ *modificări hemodinamice* glomerulare asemănătoare celor întâlnite în diabetul zaharat: dilatarea arteriolei aferente, hiperperfuzie, hipertensiune și hiperfiltrare glomerulară. În obezitatea asociată cu sindrom metabolic, pot interveni și alți factori, precum nefroangioscleroza hipertensivă sau toxicitatea glomerulară a lipiduriei, a hiperinsulinemiei sau a excesului de acizi grași liberi intracelulari.

6.8.3.3. GSFS cicatriciale

Aceste GSFS *nu se însoțesc cu leziuni de hialinoză*; ele corespund unei faze de *reparare conjunctivă* a leziunilor inflamatorii asociate altor NG: nefropatie lupică, nefropatie cu IgA, vasculite, sdr. Alport, nefropatie membranoasă, sdr. hemolitic și uremic etc. Leziunile segmentare sunt reprezentate de țesut cicatricial, compus din colagen de tip I și III.

6.8.4. Anatomie patologică

Examenul histologic în MO arată prezența în unele anse capilare (leziuni *segmentare*) ale unor glomeruli (leziuni *focale*) a unei *scleroze* și a unei colabări a mezangiului, cu ușoară proliferare a celulelor mezangiale și ocluzia parțială a lumenului capilar de către un depozit de *substanță hialină* PAS+. La contactul cu aceste leziuni segementare, celulele epiteliale, adesea hipertrofiate și vacuolizate, se pot detașa de membrana bazală. Hialinoza se localizează mai frecvent la polul vascular, dar poate fi dispusă și periferic. Când se situează la polul tubular, leziunile aderă la capsula Bowman, realizând *sinechii* floculo-capsulare.

GSFS *se localizează inițial la glomerulii profunzi*, juxtamedulari, apoi se extinde la cei superficiali. Leziunile glomerulare se asociază adesea cu leziuni tubulo-interstițiale focale (atrofie tubulară, fibroză interstițială).

De regulă, în IF *nu se evidențiază depozite imune*; rareori, în zonele de scleroză pot apare câteva depozite de IgM și complement (C3, uneori C4 și C1q), captate

pasiv. În ME, în zonele de scleroză (mai puțin, şi în zone aparent normale) se constată *fuziunea difuză a proceselor podocitare*, similară celei descrise în NLM.

Au fost descrise *5 variante histologice* de GSFS (vezi tabelul 3):

Tabelul 3. Clasificarea histologică (*Columbia*) a GSFS.

Forma	Criterii de diagnostic	Criterii de excludere
1. Nespecifică	Expansiune segmentară a matricii mezangiale, ce obliterează lumenele capilare, în ≥ 1 glomerul	Se exclud formele 2-5
2. Perihilară	Hialinoză perihilară, cu sau fără scleroză, în ≥ 1 glomerul	Se exclud formele 3-5
3. Celulară	Hipercelularitate endocapilară segmentară, ce obliterează lumenele capilare, cu sau fără celule spumoase sau karyorrhexis, în ≥ 1 glomerul	Se exclud formele 4, 5
4. Apicală	Leziune segmentară ce afectează polul tubular, în ≥ 1 glomerul	Se exclude forma 5
5. Colabantă	Colabare segmentară sau globală asociată cu hipertrofia şi hiperplazia podocitelor supraiacente, în ≥ 1 glomerul	–

Forma nespecifică este un *diagnostic de excludere*, utilizat atunci când nu sunt îndeplinite criteriile definitorii ale nici uneia dintre celelalte 4 forme. Scleroza poate fi localizată în orice segment al glomerulului. De obicei, sunt prezente sinechii floculo-capsulare, iar uneori se observă hialinoză (dar aceste leziuni nu fac parte dintre criteriile de diagnostic). Semnificația prognostică a acestei forme nu este clară.

În *forma perihilară*, scleroza este localizată la *polul vascular* şi este adesea asociată cu *hialinoză*. Uneori, se pot observa celule spumoase şi sinechii. Diagnosticul acestei forme presupune excluderea leziunilor apicale, colabante sau celulare. Se întâlneşte frecvent în GSFS secundare unei reducții nefronice, când se însoțeşte cu hipertrofie glomerulară (*glomerulomegalie*). Se consideră că mecanismul patogenic esențial în această formă este hipertensiunea, hiperperfuzia şi hiperfiltrarea, care determină exsudarea intraglomerulară a constituenților plasmatici (fenomen similar hialinozei din arterioloscleroza asociată HTA). Prognosticul clinic al acestei forme este variabil.

Diagnosticul *formei celulare* impune excluderea variantelor de GSFS colabantă şi apicală. Este definită prin prezența în cel puțin un glomerul a unei *proliferări celulare segmentare endocapilare*, ce obstruează lumenul. Această formă are o evoluție clinică relativ severă.

Forma apicală este definită prin prezența în cel puțin un glomerul de leziuni segmentare situate la *polul apical* (tubular), excluzând însă forma colabantă. Leziunile implică prezența de *celule spumoase, hipercelularitate endocapilară* (interesând <50% din glomerul) sau/şi *scleroză* (<25% din glomerul). În stadiile precoce predomină proliferarea celulară (care poate interesa nu numai celulele endoteliale, dar şi podocitele, celulele epiteliale parietale şi chiar celule ale tubului proximal), în timp ce în stadiile mai avansate predomină scleroza. Pot apare şi sinechii. Spre deosebire de forma perihilară, aici nu apare glomerulomegalie. De asemenea, spre deosebire de celelalte variante de GSFS, forma apicală se întâlneşte predominant la *rasa albă* şi la vârstnici, ceea ce sugerează o patogeneză particulară. Prognosticul clinic este relativ bun, similar NLM.

Forma colabantă se defineşte prin *colabarea a cel puțin unei anse capilare*, cu obliterarea lumenului, ca urmare a *proliferării şi hipertrofiei podocitelor supraiacente*, indiferent de prezența sau absența altor leziuni caracteristice celorlalte 4 variante. Podocitele hipertrofiate conțin adesea

incluziuni hialine. Localizarea intraglomerulară a leziunilor este variabilă, fără o predilecţie pentru un anumit segment. Sinechiile nu apar, de regulă, decât tardiv, în cazurile cu scleroză avansată. Se asociază frecvent *leziuni tubulo-interstiţiale severe*, cu dilatarea pseudochistică a tubilor şi celule tubulare tumefiate, cu incluziuni hialine. Această formă se întâlneşte predominant la *negri* (80%) şi poate fi primară sau secundară; forma secundară este asociată în special cu *HIV*, heroină, pamidronat şi infecţia cu parvovirus B19. Evoluează frecvent cu sindrom nefrotic şi cu *insuficienţă renală, care progresează relativ rapid* (<2 ani în 50% din cazuri) către stadiul terminal.

6.8.5. Manifestări clinice şi explorări paraclinice

De regulă, GSFS primară se manifestă prin *sindrom nefrotic*, pe când formele secundare se prezintă cu proteinurie sub-nefrotică. La adulţi, *HTA* şi *hematuria* se întâlnesc la debut în 50% din cazuri, iar *scăderea RFG* în 30% din cazuri.

Nu există teste de laborator specifice pentru diagnosticul de GSFS primară, dar diverse explorări (de exemplu, serologia HIV) sunt necesare pentru diagnosticul unor GSFS secundare.

6.8.6. Evoluţie şi prognostic

Posibilităţile evolutive ale GSFS idiopatice sunt următoarele:

- remisiune spontană (5-65%)
  - remisiune completă = proteinurie <0,3 g/24 h;
  - remisiune parţială = reducerea proteinuriei <3,5 g/24 h şi cu cel puţin 50% faţă de nivelul iniţial.
- insuficienţă renală rapid progresivă (5-15%);
- insuficienţă renală lent progresivă (20-60%);
- proteinurie persistentă (10-30%).

Factorii de prognostic negativ sunt:

- sexul masculin
- rasa neagră
- sindromul nefrotic (supravieţuirea renală la 10 ani este de numai 30-50% la cazurile cu sdr. nefrotic, faţă de >90% în formele non-nefrotice)
- procentul de glomeruli afectaţi (>25%)
- forma colabantă
- afectarea tubulară şi fibroza interstiţială
- insuficienţa renală la debut

De remarcat că rata remisiunilor spontane în GSFS este extrem de variabilă, după diferite studii: de la 5-6% (în SUA) la 16% (în Italia), 23% (în Marea Britanie) şi chiar 65% (din care 55% remisiuni complete, în Olanda). Remisiunile sunt mai frecvente la cazurile cu GSFS forma apicală şi la cele cu proteinurie non-nefrotică. Pe de altă parte, 40% dintre pacienţii cu remisiuni complete vor prezenta *recăderi* (= creşterea proteinuriei >3,5 g/24h după o perioadă de remisiune), în vreme ce pacienţii cu remisiuni parţiale continuă să aibă un risc crescut de *progresie lentă către BCR terminală.*

6.8.7. Tratament

6.8.7.1. Tratamentul GSFS secundare adaptării nefronice constă, în primul rând, în controlul TA, utilizând IECA sau ARA2 sau o combinație între acestea.

6.8.7.2. Tratamentul GSFS idiopatice fără sindrom nefrotic (care are un prognostic bun) nu impune terapie specifică, ci aceleași măsuri generale de nefro- și cardioprotecție (IECA/ARA2, controlul TA etc.).

6.8.7.3. Tratamentul GSFS idiopatice cu sindrom nefrotic implică utilizarea de *agenți imunosupresori* (similar nefropatiei cu leziuni minime). Această indicație se bazează pe numeroase studii observaționale, în absența studiilor randomizate controlate.

- ***Tratamentul inițial*** constă în *prednison* 1 mg/kg/zi (max. 80 mg/zi) sau 2 mg/kg/2 zile (max. 120 mg), minimum 4 săptămâni, până la obținerea remisiunii complete (dacă tratamentul este tolerat), dar nu mai mult de 16 săptămâni. Corticoterapia poate induce remisiuni complete la 30-75% și remisiuni parțiale la cel mult 50% dintre pacienți. La cazurile corticosensibile, remisiunea completă se obține, în medie, după 3-4 luni (deși au fost raportate remisiuni chiar și după 8 luni de tratament).
  După obținerea remisiunii, dozele de prednison se reduc treptat, pe parcursul a 6 luni, astfel: cu câte 10 mg/zi la fiecare 2 săptămâni până la 0,15 mg/kg/zi, apoi cu câte 2,5 mg/zi la fiecare 2-4 săptămâni. La cazurile steroid-rezistente, reducerea dozelor se face mai rapid, în 6 săptămâni. La pacienții cu intoleranță sau contraindicații la steroizi (de ex., diabet necontrolat, osteoporoză severă, psihoze), se recomandă *ciclosporina*, fie singură, fie în asociere cu prednison în doze mai mici.
- ***Tratamentul recăderilor rare*** (<1/an) se face la fel ca tratamentul inițial.
- ***Tratamentul cazurilor cu recăderi frecvente sau corticodependență***. Corticodependența este definită ca apariția a cel puțin 2 recăderi în cursul terapiei cu steroizi sau la mai puțin de 2 săptămâni de la oprirea acesteia. În asemenea cazuri, la *prednison* se adaugă *ciclofosfamida* 2 mg/kg/zi P.O. la pacienții cu vârsta <65 ani și 1,5 mg/kg/zi la cei ≥65 ani, timp de 3 luni (sau 2 luni, la pacienții tineri, care vor să aibă copii, având în vedere riscul de sterilitate asociat ciclofosfamidei). La pacienții corticodependenți, se recomandă introducerea ciclofosfamidei numai după restabilirea remisiunii cu prednison; după ce se obține remisiunea, dozele de prednison se scad progresiv.
- ***Tratamentul cazurilor corticorezistente*** se face cu *ciclosporină* 3-5 mg/kg/zi, în 2 prize zilnice; se urmărește inițial menținerea ciclosporinemiei între 125 și 175 ng/ml. Rata remisiunilor este de 60-70%, dar recăderile după întreruperea tratamentului sunt la fel de frecvente. Dacă se obține remisiune, se continuă tratamentul timp de 1 an, apoi se încearcă reducerea progresivă a dozei, cu 25% la fiecare 2 luni. Dacă nu se obține remisiune după 6 luni de tratament, se oprește administrarea.

Ca alternativă la ciclosporină, se poate folosi *tacrolimus* 0,1-0,2 mg/kg/zi, în 2 prize zilnice; se urmăreşte iniţial menţinerea concentraţiei serice a tacrolimusului între 5 şi 10 ng/ml; dacă se obţine remisiunea, dozele se reduc progresiv, la fel ca pentru ciclosporină. La ciclosporină/tacrolimus se adaugă *prednison* 0,15 mg/kg/zi, timp de 4-6 luni, doză ce se reduce apoi progresiv până la oprire, în decurs de 4-8 săptămâni.

Au fost raportate cazuri sau mici studii observaţionale cu rezultate favorabile după tratamente cu alţi *agenţi alkilanţi, MMF, sirolimus* sau *rituximab*, dar până în prezent nu există suficiente dovezi care să susţină utilizarea acestora la pacienţii cu GSFS.

6.8.8. Recidiva GSFS pe rinichiul transplantat

GSFS idiopatică recidivează pe rinichiul transplantat în 30-50% din cazuri, adesea foarte precoce post-transplant, determinând frecvent pierderea grefonului renal. Factorii de risc sunt: vârsta tânără, evoluţia rapidă a bolii primare şi recidivele GSFS pe grefe renale precedente. În tratamentul acestor recidive sunt utilizate *plasmafereza* şi *imunoabsorbţia*, având ca scop epurarea ipoteticului factor circulant de permeabilitate glomerulară; cu aceste metode se poate obţine scăderea sau chiar dispariţia completă a proteinuriei, dar beneficiul este, de obicei, tranzitoriu. Adăugarea de doze mari de *inhibitori de calcineurină* (ciclosporină, tacrolimus) poate ameliora semnificativ rezultatele. Practicarea plasmaferezei pre-transplant ar putea, de asemenea, să prevină sau să întârzie apariţia recidivelor la pacienţii cu risc înalt.

Bibliografie selectivă

- Braun N., Schmutzler F., Lange C., Perna A., Remuzzi G., Risler T., Willis N. S. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD003233.
- D'Agati V. D., Fogo A. B., Bruijn J. A., Jennette J. C. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:368–382.
- Deegens J. K., Steenbergen E. J., Wetzels J. F. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Neth J Med* 2008; 66(1):3–12.
- Falk R. J., Glassock R. J. Glomerular, vascular and tubulointerstitial diseases. *Nephrology Self-Assessment Program*. The American Society of Nephrology, 2006; 5(6).
- Korbet S. M. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(suppl 3):68–73.
- Lavin P. J., Gbadegesin R., Damodaran T. V., Winn M. P. Therapeutic targets in focal and segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(4):386–392.
- Lin J. Focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Rounds* 2006; 4(5) http://www.nephrologyrounds.org/crus/nephUS_0506.pdf.
- Löwik M. M., Groenen P. J., Levtchenko E. N., Monnens L. A., van den Heuvel L. P. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis – a review. *Eur J Pediatr* 2009; 168(11):1291–1304.
- Malick N. Secondary focal glomerulosclerosis not due to HIV. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 6): vi64–vi67.

- McCarthy E. T., Sharma M., Savin V. J. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(11):2115–2121.
- Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(4):615–628.
- Reidy K., Kaskel F. J. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(3):350–354.
- Rydel J. J., Korbet S. M., Borok R. Z., Schwartz M. M. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(4):534–542.
- Schnaper W. H., Robson A. M. Nephrotic syndrome: minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. In Schrier RW, ed., *Diseases of the kidney and urinary tract*, 7th ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
- Thomas D. B. Focal segmental glomerulosclerosis: a morphologic diagnosis in evolution. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(2):217–223.
- Wyatt C. M., Klotman P. E., D'Agati V. D. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. *Semin Nephrol* 2008; 28(6):513–522.

6.9. NEFROPATIA MEMBRANOASĂ

6.9.1. Definiţie

Nefropatia membranoasă (NM) este o NG caracterizată printr-o *îngroşare uniformă a pereţilor capilarelor glomerulare*, determinată de *depozite subepiteliale* de complexe imune. Poate fi *primară* (idiopatică) sau *secundară*. Clinic, NM primară se manifestă prin *sindrom nefrotic* în 70–80% din cazuri. Aproximativ jumătate dintre pacienţi ajung la BCR terminală după >15 ani de evoluţie.

6.9.2. Epidemiologie

Incidenţa NM pe plan mondial este de aproximativ 1,2 cazuri/100.000 loc./an. NM este *una din cauzele cele mai frecvente de sindrom nefrotic la adult* în ţările occidentale, constituind 20-35% din cazuri. Debutul este, de cele mai multe ori, între *30-50 ani*. Predomină la sexul masculin (B/F = 2/1).

La copii, NM idiopatică este rară (<3% din cazuri). Spre deosebire de adult, la copil majoritatea cazurilor de NM (75%) sunt secundare.

6.9.3. Etiologie

Din punct de vedere *etiologic*, NM la adult poate fi:

- *Idiopatică* (60-80%);
- *Secundară* (20-40%):
  - *Medicamente şi substanţe toxice*: săruri de aur, D-penicillamină, AINS,

captopril, clopidogrel, hidrocarburi, formaldehidă, mercur, solvenţi;
- *Neoplazii*: cancer pulmonar, cancere digestive (colon/rect, esofag, stomac), hemopatii maligne, altele (sân, rinichi, prostată etc.); în aproape jumătate din cazuri, proteinuria poate precede debutul clinic al neoplaziei cu luni sau chiar ani de zile;
- *Boli autoimune*: LES (cel mai frecvent); mai rar: poliartrită reumatoidă, tiroidită autoimună, sarcoidoză, sdr. Sjögren, sdr. Guillain-Barré, boala mixtă a ţesutului conjunctiv;
- *Infecţii*: hepatită B, hepatită C, infecţii streptococice, abcese, tuberculoză, lepră, lues, malarie, schistosomiază, filarioză.

6.9.4. Anatomie patologică

Leziunea caracteristică în MO este *îngroşarea difuză şi globală a MBG, fără proliferări celulare* asociate. Impregnaţia argentică arată prezenţa unor *prelungiri (spiculi) ale MBG*, situate pe versantul său extern şi perpendiculare pe aceasta. În IF, *de-a lungul MBG, între aceste prelungiri, se evidenţiază depozite fin granulare* de IgG şi, adesea, de C3. ME confirmă prezenţa şi localizarea subepitelială (extramembranoasă) a acestor depozite.

În timp ce în NM primitivă depozitele imune sunt situate exclusiv subepitelial, în NM secundare (de exemplu, în LES), astfel de depozite apar şi în mezangiu şi în spaţiul subendotelial (deoarece complexele imune provin din circulaţie).

Se pot distinge trei stadii evolutive ale bolii:
- *Stadiul 1*: în MO, peretele capilar este aproape normal, spiculii sunt rari, diagnosticul se bazează pe IF (şi ME);
- *Stadiul 2*: leziuni evidente în MO: MBG îngroşată difuz, cu spiculi proeminenţi;
- *Stadiul 3*: MBG este foarte îngroşată, iar depozitele imune sunt încorporate în MBG; impregnaţia argentică arată un aspect „perforat" sau de „lanţ" al MBG.

6.9.5. Patogeneză

Prezenţa depozitelor subepiteliale de complexe imune sugerează faptul că NM este o *NG mediată prin complexe imune*. Totuşi, în timp ce în NM secundare sunt adesea detectate complexe imune circulante, în NM primitivă acestea sunt foarte rar întâlnite. Ca urmare, se presupune că în NM primitivă complexele imune se formează *in situ*, drept consecinţă a unei reacţii între un anticorp circulant şi un *antigen glomerular intrinsec sau plantat*. Complexele imune induc activarea complementului, cu formarea *complexului de atac membranar* C5b-9, care determină, la rândul său, activarea şi lezarea podocitelor.

Studii recente sugerează că antigenul implicat în NM primară ar putea fi *endopeptidaza neutră* (NEP) sau *receptorul fosfolipazei A2* (PLA_2R). S-a constatat că 70-80% dintre pacienţii cu NM idiopatică prezintă anticorpi circulanţi anti-PLA_2R, de tip IgG4, care nu se întâlnesc însă la cei cu NM secundară; ca urmare,

depistarea acestor anticorpi ar putea avea un rol un important în diagnosticul diferențial al NM primare *vs.* NM secundară.

Modelul experimental cel mai asemănător NM umane este *nefrita Heymann*. Aceasta poate fi indusă la şobolan fie prin injectarea de adjuvant Freund împreună cu un extract de margine în perie de celule tubulare proximale (imunizare activă), fie prin administrarea de anticorpi preformați anti-suspensie de rinichi de şobolan (imunizare pasivă). După mulți ani de cercetări, antigenul implicat în nefrita Heymann a fost identificat ca fiind o glicoproteină de 515 kDa din structura membranei podocitelor, numită gp330 sau *megalină* (din cauza dimensiunilor sale). Megalina este un membru al familiei receptorilor LDL şi funcționează ca un receptor multi-ligand pentru numeroase macromolecule, printre care plasminogenul, activatorul plasminogenului şi feritina. Este localizată la baza proceselor podocitare, precum şi la nivelul microvililor marginii în perie a celulelor tubulare proximale. În nefrita Heymann, anticorpii circulanți anti-megalină traversează MBG şi se leagă de epitopi specifici ai megalinei, formând complexe imune, care se detaşează de pe suprafața celulară şi se fixează pe MBG.

Totuşi, anticorpii anti-megalină *per se* nu induc proteinurie. S-a demonstrat că apariția proteinuriei depinde de activarea şi inserția în membrana podocitelor a *complexului de atac membranar al complementului (C5b-9)*. Acesta poate stimula producția de către podocite a unor mediatori inflamatori, ca prostanoizi, proteaze, citokine, factori de creştere (TGF-β) şi specii reactive ale oxigenului. Complexul C5b-9 poate, de asemenea, să determine alterarea citoscheletului şi a distribuției proteinelor diafragmei podocitare, precum şi detaşarea podocitelor, care sunt eliberate în spațiul Bowman. Aceste modificări duc, în final, la proteinurie. Prezența factorilor complementului în urina proteinurică provoacă, de asemenea, leziuni epiteliale tubulare şi interstițiale.

6.9.6. Manifestări clinice

NM idiopatică se manifestă în 80% din cazuri prin *sindrom nefrotic*, instalat progresiv, adesea sever. În 20%, există doar o proteinurie neselectivă, izolată. O hematurie microscopică poate fi observată la 1/3 dintre pacienți. La data diagnosticului, HTA şi insuficiența renală sunt rareori prezente. Nivelul complementului seric este normal.

6.9.7. Diagnostic

Înainte de a se putea stabili diagnosticul de NM idiopatică, trebuie excluse cauzele posibile de NM secundară. Având în vedere diversitatea acestora, *bilanțul etiologic* al unei NM trebuie să cuprindă:

- *Anamneza şi examenul fizic*: tabagism, medicamente, antecedente familiale, călătorii în țări cu boli infecțioase endemice, manifestări extrarenale (neoplazii? LES?);
- *Explorări paraclinice sistematice*: hemoleucograma, examene serologice pentru hepatite virale, lues, Ac anti-nucleari, complement seric, radiografie toracică, test pentru hemoragii oculte în scaun, echografie abdominală şi renală;
- *Alte explorări* (în funcție de contextul clinic): endoscopie digestivă superioară sau/şi colonoscopie (dacă sunt prezente hemoragii digestive oculte sau tulburări digestive la un pacient > 50 ani sau antecedente familiale de cancer digestiv), mamografie (dacă există antecedente familiale de cancer de sân), antigen

specific prostatic (PSA) la bărbaţi peste 45 ani, antigen carcino-embrionar (CEA), examen parazitologic (la călători sau imigranţi), consultaţii specializate. (O „baterie-standard" de teste de screening pentru neoplazii nu este definită).

6.9.8. Evoluţie, complicaţii, prognostic

Evoluţia spontană a NM primitive este *variabilă*. După 5 ani, se poate constata:

- *Remisiune completă* (= scăderea proteinuriei <0,3 g/zi) – în 5-20% din cazuri;
- *Remisiune parţială* (= scăderea proteinuriei <3,5 g/zi *şi* cu cel puţin 50% faţă de nivelul iniţial) – în 25–40%;
- *Persistenţa sindromului nefrotic* – în 30%;
- *BCR terminală* – în 15% (35% după 10 ani, 40% după 15 ani).

Complicaţiile trombo-embolice şi cardiovasculare sunt frecvente la pacienţii cu sindrom nefrotic, mai ales la vârstnici. O *agravare bruscă* a proteinuriei sau a funcţiei renale la un pacient cu NM poate ridica suspiciunea unor complicaţii precum: tromboza venei renale, nefrită interstiţială medicamentoasă (indusă de diuretice) sau dezvoltarea unei proliferări extracapilare (crescents).

Factorii de prognostic favorabil sunt:

- Remisiunea sindromului nefrotic,
- Debutul bolii în copilărie,
- Sexul feminin,
- Funcţia renală stabilă timp de 3 ani,
- Absenţa sclerozei glomerulare şi a leziunilor tubulo-interstiţiale.

Factorii de prognostic negativ sunt:

- Vârsta > 50 ani,
- Sexul masculin,
- Sindromul nefrotic sever (proteinurie > 10 g/zi),
- HTA,
- Insuficienţa renală la debutul bolii,
- Leziunile tubulare, interstiţiale, vasculare şi/sau GSFS asociate,
- Excreţia urinară crescută de β2-microglobulină şi de IgG. (Stadiul histologic nu pare să influenţeze prognosticul.)

6.9.9. Tratament

Dat fiind că un număr considerabil de pacienţi cu NM idiopatică evoluează spontan spre remisiune, decizia administrării sau nu a unei terapii imunosupresoare trebuie să ţină seama de *stratificarea pacienţilor în funcţie de gradul de risc* de progresie către BCR terminală în următorii 5 ani, astfel (vezi figura 2):

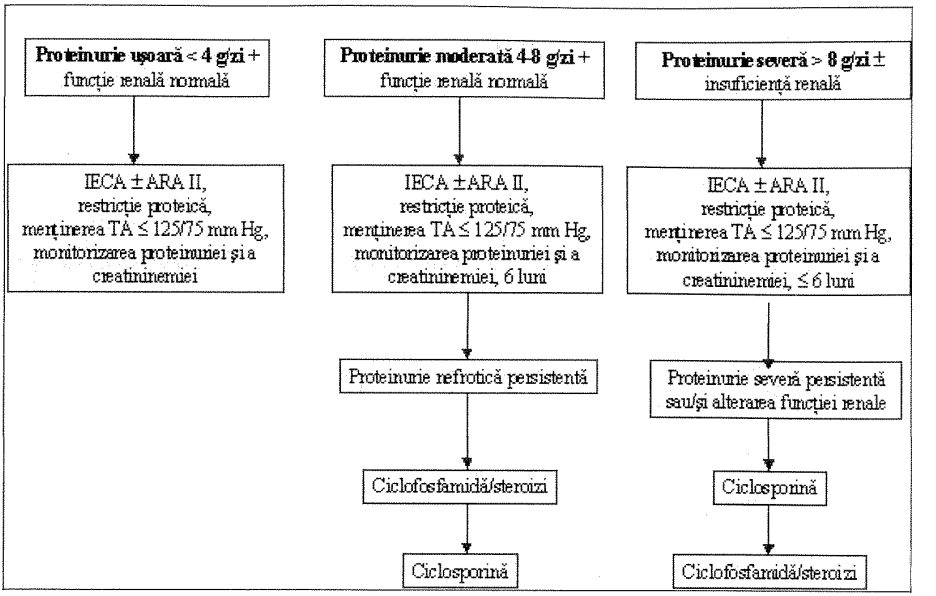


Figura 2. Algoritm de tratament al NM idiopatice (după *D. Cattran*, 2005).

Pacienții cu risc redus se definesc prin *funcție renală normală și proteinurie ≤ 4 g/24 h* menținute de-a lungul a 6 luni de observație. Acești pacienți au un prognostic excelent și nu necesită decât *tratament conservator*: antiproteinuric, antihipertensiv, cu IECA și/sau ARA II (vezi „*Tratamentul nefroprotector nespecific al NG*").

Pacienții cu risc mediu se caracterizează prin *funcție renală normală și proteinurie între 4-8 g/24 h*, persistente timp de 6 luni, în ciuda unui tratament conservator maximal. La acest grup de pacienți se recomandă un tratament imunosupresor, ce cuprinde *corticosteroizi și agenți citotoxici administrați alternativ, timp de 6 luni* (regimul *Ponticelli*), astfel:

- *Lunile 1,3 și 5*: *metilprednisolon* I.V. 1 g/zi × 3 zile, apoi *prednison* P.O. 0,5 mg/kg/zi;
- *Lunile 2,4 și 6*: *ciclofosfamidă* P.O. 2,5 mg/kg/zi. (în loc de ciclofosfamidă, s-a utilizat inițial clorambucilul, cu rezultate similare, dar efecte adverse mai numeroase).

În studiul princeps, regimul Ponticelli a permis creșterea ratei remisiunilor de la 36% la 76% și a ratei de supraviețuire renală (prevenirea BCR terminale) de la 60% la 92%. Numeroase studii ulterioare au raportat rezultate similare. Pe de altă parte, agenții imunosupresori comportă riscul unor efecte adverse severe, iar 25-30% dintre pacienții la care se obține remisiune prezintă recăderi în următorii 5 ani.

Ciclosporina, administrată în doză de 3-4 mg/kg/zi, timp de 6 luni, este o alternativă eficace, fiind asociată cu obţinerea remisiunii complete sau parţiale la 70% din pacienţi, dar cu o rată a recăderilor de 30-40% în următorii 2 ani după încheierea tratamentului. La pacienţii la care se obţine doar remisiune parţială, se recomandă o terapie mai prelungită (cu doze mai mici) de ciclosporină.

Corticoizii singuri *nu* sunt utili, nici pentru reducerea proteinuriei, nici pentru prezervarea funcţiei renale pe termen lung.

Recăderile (definite ca reapariţia unei proteinurii > 3,5 g/zi după obţinerea unei remisiuni complete sau parţiale) răspund bine la tratament, fie că se folosesc aceiaşi agenţi ca şi pentru episodul iniţial, fie că se foloseşte un tratament alternativ (ciclosporină în loc de steroizi/ciclofosfamidă şi vice-versa).

Pacienţii cu risc înalt se definesc prin *deteriorarea progresivă a funcţiei renale* şi/sau *proteinurie > 8 g/24 h*, în decursul a 6 luni de urmărire. Acest grup reprezintă doar 10-15% din totalul pacienţilor cu NM idiopatică. La astfel de cazuri, *ciclosporina* poate reduce rata de progresie a BCR. Alternativ, se pot folosi *ciclofosfamida + steroizi* (ca mai sus).

Terapia imunosupresoare *nu* este indicată la pacienţii cu BCR avansată (RFG <30 ml/min/1,73 m^2 sau rinichi mici ecografic).

Perspective terapeutice

În ultimii ani s-au căutat alternative terapeutice, care să ofere beneficii superioare şi, în acelaşi timp, să permită evitarea toxicităţii agenţilor alkilanţi şi a ciclosporinei. Deşi unele medicamente au oferit rezultate încurajatoare, acestea vor trebui confirmate în studii mari, randomizate, controlate.

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) sintetic a demonstrat o bună eficacitate în câteva studii mici, necontrolate.

Micofenolatul de mofetil, inhibitor al sintezei purinelor, a fost studiat pe loturi mici de pacienţi, cu rezultate neconcludente. Spre deosebire de ciclosporină, nu este nefrotoxic, iar efectul mielodepresiv este mult mai redus decât pentru ciclofosfamidă; în schimb, poate provoca tulburări digestive.

Rituximab, un anticorp monoclonal anti-CD20, a fost testat în ultimii ani în mai multe studii la pacienţi cu NM. Rezultatele sunt promiţătoare, arătând obţinerea unei remisiuni complete la 15-20% şi a unei remisiuni parţiale la 35–40% din cazuri, cu efecte adverse minime.

După *transplant renal*, NM idiopatică poate recidiva pe rinichiul transplantat în 30-40% din cazuri. Totuşi, durata de supravieţuire a grefei renale la pacienţii cu NM, în general, nu este diferită de cea observată la pacienţii cu alte tipuri de nefropatii. În tratamentul recidivelor, rezultate bune au fost raportate cu rituximab.

Tratamentul NM secundare implică tratamentul etiologic specific (LES, hepatite virale, neoplazii etc.).

Bibliografie selectivă

- Beck L. H. Jr., Bonegio R. G., Lambeau G., Beck D. M., Powell D. W., Cummins T. D., Klein J. B., Salant D. J. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in

idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11–21.
- Bomback A. S., Derebail V. K., McGregor J. G., Kshirsagar A. V., Falk R. J., Nachman P. H. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(4):734–744.
- Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1188–1194.
- Cattran D. C. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59(5):1983–1994.
- Falk R. J., Glassock R. J. Glomerular, vascular and tubulointerstitial diseases. *Nephrology Self-Assessment Program*. The American Society of Nephrology, 2006; 5(6).
- Glassock R. J. Diagnosis and natural course or membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23(4):324–332.
- Glassock R. J. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(1):157–167.
- Perna A., Schieppati A., Zamora J., Giuliano G. A., Braun N., Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:385–401.
- Pichler R. H., Shankland S. J. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005; 1–20.
- Ponticelli C., Passerini P. Treatment of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(suppl 5):8–10.
- Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20(3):268–287.
- Waldman M., Austin H. A. 3rd. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(8):469–79.

6.10. NEFROPATIA CU IgA

6.10.1. Definiţie

Nefropatia cu IgA (NIgA), descrisă prima dată de *J. Berger* în 1968, este o NG idiopatică, caracterizată prin *depozite mezangiale de imunoglobulină A (IgA)*.

6.10.2. Epidemiologie

NIgA este *cea mai frecventă NG primară pe plan mondial*, dar cu distribuţie geografică neuniformă. Din totalul NG primitive, NIgA reprezintă aproximativ 50% (şi 40% din toate cazurile de BCR terminală) în Japonia, 30% în Europa de Vest şi 20% în SUA. Aceste diferenţe se datorează probabil unor factori genetici, dar şi politicilor diferite privind indicaţiile biopsiei renale şi *screening*-ul pentru hematurie microscopică.

Incidenţa raportată a bolii variază în lume între 0,2-2,8 cazuri noi/100.000 loc./an. Incidenţa reală este însă, foarte probabil, mult subestimată, deoarece majoritatea pacienţilor cu NIgA sunt asimptomatici, fiind depistaţi doar prin examene de urină sistematice.

NIgA afectează cu precădere *sexul masculin* (B/F = 2/1 în Japonia, până la 6/1

în SUA şi Europa de Nord). Poate apare la orice vârstă, dar maximum de incidenţă este *între 20 şi 40 ani*; este rară peste 50 ani. De asemenea, este rară la rasa neagră (la negrii din SUA, raportul GSFS/NIgA = 10/1).

6.10.3. Patogeneză

NIgA este o *NG cu complexe imune*.

În patogeneza sa sunt implicate următoarele patru anomalii fundamentale:

- O *producţie crescută de IgA* (în special IgA1) la nivelul sistemului imun asociat mucoaselor (MALT) şi al măduvei osoase;
- O *glicozilare anormală* a moleculelor de IgA1 serice;
- O *depozitare intensă* de IgA1 polimerice anormal glicozilate în mezangiul glomerular;
- Un *proces inflamator* glomerular, indus de depozitele de IgA.

Sistemul IgA normal. Imunoglobulinele IgA sunt principalii anticorpi produşi de sistemul imun asociat mucoaselor (MALT), care include sistemele imune ale mucoasei digestive (GALT), bronşice (BALT), nazale (NALT) şi ale inelului Waldeyer. Moleculele de IgA sunt de două tipuri: IgA1 şi IgA2. IgA monomerice se unesc prin punţi (lanţuri J), pentru a forma dimeri sau polimeri de IgA (pIgA). Marea majoritate a pIgA sunt produse de MALT, sub controlul celulelor T, dar numai o mică parte din acestea ajung în circulaţie. În mod normal, majoritatea IgA circulante sunt IgA1 monomerice, provenite din măduva osoasă.

Glicozilarea anormală a IgA1. Spre deosebire de IgA2, molecula de IgA1 se caracterizează prin prezenţa unei regiuni-balama între segmentele Fc şi Fab, la nivelul căreia există o serie de locusuri de *O*-glicozilare. Această *O*-glicozilare este constituită dintr-un nucleu de N-acetil-galactozamină (GalNAc), care apare fie izolat, fie legat de molecule de galactoză sau de acid sialic. În NIgA, s-a observat că moleculele de IgA1 serice şi cele depozitate la nivel glomerular prezintă un deficit de galactoză şi/sau de GalNAc şi un exces de acid sialic. Aceste anomalii se pot datora, cel puţin în parte, unui deficit de β1-3 galactoziltransferază. Glicozilarea anormală a IgA1 ar putea contribui la: (1) recunoaşterea IgA1 ca neoantigene şi la formarea de complexe imune IgG-IgA, (2) formarea de pIgA1 şi depozitarea lor în mezangiu, (3) creşterea adeziunii IgA1 la componentele matricei extracelulare (fibronectină, laminină, colagen IV).

Anomaliile sistemului imun asociat mucoaselor (MALT). La nivelul amigdalelor pacienţilor cu NIgA au fost descrise o serie de anomalii: un număr absolut şi o proporţie crescută de celule producătoare de IgA; o inversare a raportului numeric dintre limfocitele producătoare de IgA şi cele producătoare de IgG; o creştere relativă a producţiei de IgA1; o creştere a numărului şi a proporţiei de celule secretoare de IgA dimerice şi polimerice; o producţie crescută de citokine, precum MCP-1 şi IL-8. Toate aceste modificări (ca şi beneficiul posibil al amigdalectomiei în NIgA) sugerează rolul direct al anomaliilor MALT în patogeneza bolii. Se presupune că producţia crescută de IgA la nivelul mucoasei respiratorii ar reprezenta un răspuns imun local la agresiunea unui antigen necunoscut.

Anomaliile IgA serice. La pacienţii cu NIgA se constată, în 50% din cazuri, nivele serice crescute ale IgA. Spre deosebire de populaţia normală, la aceşti pacienţi predomină IgA1 polimerice (pIgA1). O parte din aceste IgA circulă sub formă de complexe imune, cu autoanticorpi de tip IgG care se leagă de GalNAc din structura IgA1 hipogalactozilate. Complexele imune IgA-IgG sunt capabile să activeze complementul pe calea alternă.

Rolul măduvei osoase. În mod normal, după stimulare antigenică, celulele T care controlează producţia de pIgA1 la nivelul mucoaselor sunt eliberate în circulaţie, dar apoi se întorc la mucoase, unde contribuie în continuare la stimularea producţiei de pIgA1. La pacienţii cu NIgA există o

expresie crescută a receptorilor pentru celule T în măduva osoasă, ceea ce face ca aceste celule să aibă tendința de a se orienta și localiza (*homing*) anormal la nivelul măduvei osoase. Ca urmare a acestui *homing* anormal al celulelor T, măduva osoasă devine un producător excesiv și patologic de pIgA1. Majoritatea IgA depozitate în mezangiul glomerular sunt pIgA1 de origine medulară. Pe modele experimentale de NIgA, s-a demonstrat că alografa de măduvă osoasă poate duce la ameliorarea leziunilor glomerulare. Aceste constatări sugerează ipoteza că NIgA ar putea fi cu adevărat o boală a celulelor-stem.

Mecanismele depunerii mezangiale a IgA și ale leziunilor mezangiale. IgA1 anormal glicozilate prezintă o aviditate crescută de legare de celulele mezangiale, prin intermediul receptorului pentru transferină (CD71) de pe suprafața acestor celule. Depunerea de IgA sau de complexe imune cu IgA în mezangiu duce la activarea celulelor mezangiale și a complementului pe calea alternă. Rezultatele acestor fenomene sunt: stimularea proliferării celulelor mezangiale, creșterea activității secretorii a acestora (producție de PDGF, TGF-β, TNF-α și MIF) și activarea consecutivă a altor procese inflamatorii.

Factorii genetici joacă un rol cert în patogeneza bolii. Au fost descrise cazuri familiale de NIgA, în care ar putea fi implicate mai multe mutații genetice. De asemenea, au fost descriși numeroși factori genetici predispozanți, precum HLA BW35 sau polimorfismul genelor TNF-α, IFN-γ, IL-4, SRAA, CD14, toll-like receptor (TLR) 9, ori a regiunii constante a lanțului α al receptorului celulei T (TRAC).

După unele estimări, depozite mezangiale de IgA se pot întâlni la aproximativ 10% din populația generală, dar numai 0,2% prezintă manifestări clinice (în special, episoade de hematurie macroscopică recidivantă), care determină prezentarea la medic.

6.10.4. Manifestări clinico-biologice

NIgA se poate prezenta clinic cu:

- *Episoade recurente de hematurie macroscopică* (40–50%), apărute de obicei în contextul unor *infecții respiratorii* (faringite virale, pneumonii) sau *digestive*, ori după efort fizic. (Spre deosebire de GNAPS, hematuria apare precoce, la 24-72 ore de la debutul infecției). Se asociază cu proteinurie în cantitate mică. Este forma cea mai frecventă la tineri <25 ani, dar aproape inexistentă după vârsta de 40 ani.
- *Hematurie microscopică persistentă, asimptomatică* (30-50%), descoperită fortuit, cu ocazia unor examene medicale sistematice sau pentru alte afecțiuni. Proteinuria este variabilă. Se întâlnește mai frecvent >25 ani. Probabil că această formă este în realitate mai frecventă, dar subdiagnosticată.
- *Sindrom nefrotic* – rar (5%); corespunde unei forme histologice cu leziuni minime. Se întâlnește atât la copii, cât și la adulți.
- *Insuficiență renală acută* (5%), asociată fie cu un episod de hematurie macroscopică (necroză tubulară acută), fie cu proliferare extracapilară. Pentru diagnosticul diferențial, biopsia renală este obligatorie, cu excepția cazurilor cu remisiune rapidă spontană a insuficienței renale.
- *Insuficiență renală cronică* (10-20%).

Hipertensiunea arterială este frecventă în NIgA. Uneori poate îmbrăca o formă malignă.

Explorările de laborator arată: *IgA serice crescute* (în >50% din cazuri), *complexe imune circulante cu IgA* (>50%), *complement seric normal*, un factor reumatoid de tip IgA (80%), ANCA de tip IgA (uneori).

Diagnosticul de NIgA este puternic sugerat de asocierea hematurie (>5 hematii/ HPF) şi/sau proteinurie (>0,3 g/24 h) + IgA serică >315 mg/dl + raport IgA/C3 >3,0.

Un test promițător ar putea fi dozarea nivelului seric al IgA1 anormal glicozilate.

6.10.5. Anatomie patologică

Standardul de aur pentru diagnosticul NIgA este examenul anatomo-patologic renal. Totuşi, nu există un consens internațional privind indicațiile biopsiei renale; de pildă, în Japonia depistarea unei hematurii microscopice este urmată adeseori de biopsie, în timp ce în țări ca SUA, Canada sau Marea Britanie biopsia nu este practicată decât la pacienți cu proteinurie semnificativă sau cu insuficiență renală.

Boala se defineşte prin prezența de *depozite mezangiale dominante sau co-dominante de IgA*, evidențiate prin imunofluorescență sau imunhistochimie. Se asociază aproape constant depozite de C3 şi, destul de frecvent, IgG (40%) sau IgM (20%), dar întotdeauna în cantitate mai mică decât IgA.

Diagnosticul NIgA presupune *excluderea unor GN secundare cu depozite mezangiale de IgA, ca şi a purpurei Henoch-Schönlein* (considerată ca o formă sistemică a NIgA).

Depozite mezangiale de IgA au fost descrise în cadrul a numeroase afecțiuni:

- *Nefropatia lupică* poate prezenta depozite importante de IgA, dar depozitele de IgG sunt predominante şi se asociază cu depozite de C1q; survine într-un context clinic şi serologic sugestiv de LES.
- *Ciroza hepatică* se poate însoți de depozite de IgA în 1/3 din cazuri, de obicei asimptomatice.
- *Enteropatia glutenică* se asociază cu depozite glomerulare de IgA în 1/3 din cazuri (Ac anti-gliadină de tip IgA), de asemenea asimptomatice, de regulă.
- *Nefropatia asociată HIV* se caracterizează printr-o GSFS, însoțită uneori de depozite de IgA.
- Rar, depozite de IgA au fost raportate în *alte boli*, precum: granulomatoza Wegener, sindromul Goodpasture, dermatita herpetiformă, spondilartrite seronegative, tuberculoza diseminată, boli inflamatorii cronice intestinale, deficitul de alfa-1-antitripsină, hipotiroidia etc.

În MO, leziunile glomerulare sunt extrem de variabile. Glomerulii pot fi normali sau pot prezenta *expansiunea matricei mezangiale*. Formele non-proliferative sunt denumite „mezangiopatice". *Proliferarea celulelor mezangiale* se întâlneşte frecvent, cu intensitate inegală de la un lobul la altul. În majoritatea cazurilor (80%), expansiunea matricei şi hipercelularitatea mezangială sunt focale şi segmentare, formele difuze fiind rare (20%). Mult mai rar se observă o proliferare difuză endocapilară, iar excepțional se poate adăuga şi proliferare extracapilară. În fazele acute ale bolii, apar infiltrate cu celule inflamatorii, inclusiv polinucleare.

În evoluția bolii, apar adesea leziuni segmentare: tromboze, focare de necroză fibrinoidă, proliferări segmentare endo- şi extracapilare. Aceste leziuni duc la distrucții

parțiale ale floculusului, cu cicatrici hialine ce realizează sinechii floculo-capsulare. Uneori, apar aspecte tipice de glomeruloscleroză focală și segmentară (GSFS).

Leziunile tubulo-interstițiale sunt frecvente: infiltrate inflamatorii cu mononucleare, fibroză interstițială, atrofii tubulare. În formele cu HTA malignă apar leziuni de microangiopatie trombotică la nivelul arteriolelor preglomerulare și al arterelor mici interstițiale.

Diagnosticul histologic al NIgA implică *analiza semicantitativă* a leziunilor și *clasificarea histologică.*

Sistemul de *analiză semicantitativă* este descris în tabelul 4a. Pe baza scorului estimat, NIgA poate fi clasificată ca ușoară (scor 0-6), moderată (7-11) sau severă (12-24).

Tabelul 4a. Scorul de analiză histologică semicantitativă în NIgA.

Scorul analizei semicantitative
1) Procentul de glomeruli cu scleroză globală
2) Gradul de extensie a glomerulosclerozei segmentare și globale (0 = fără scleroză; 1 = 1-24%; 2 = 25-50%; 3 = >50% din aria glomerulară sclerozată; fiecare glomerul este analizat individual, apoi se calculează un scor mediu pentru totalitatea glomerulilor prezenți pe piesa de biopsie);
3) Severitatea proliferării mezangiale (0 = absența proliferării; 1 = proliferare ușoară, cu 3-4 celule mezangiale/lobul; 2 = proliferare severă segmentară, cu >4 celule mezangiale/lobul; 3 = proliferare severă globală; fiecare glomerul este analizat individual, apoi se calculează un scor mediu pentru totalitatea glomerulilor non-sclerozați);
4) Severitatea expansiunii matricei mezangiale (0 = absența expansiunii; 1 = expansiune ușoară; 2 = expansiune marcată, segmentară a matricei mezangiale, definită prin grosimea spațiului mezangial intercapilar mai mare decât diametrul a 3 celule mezangiale; 3 = expansiune marcată, globală a matricei mezangiale; fiecare glomerul este analizat individual, apoi se calculează un scor mediu pentru totalitatea glomerulilor non-sclerozați);
5) Gradul de fibroză interstițială și de inflamație cronică (0 = absența fibrozei și a inflamației; 1 = 1-24%; 2 = 25-50%; 3 = >50% din aria piesei de biopsie prezentând fibroză sau inflamație);
6) Extinderea atrofiei tubulare (0 = absența atrofiei; 1 = 1-24%; 2 = 25-50%; 3 = >50% dintre tubi prezentând atrofie);
7) Severitatea arteriolosclerozei sau a hialinozei arteriolare (0 = absența hialinozei; 1 = hialinoză ușoară a cel puțin unei arteriole; 2 = hialinoză severă a cel puțin unei arteriole; 3 = hialinoză severă a numeroase arteriole);
8) Severitatea arteriosclerozei (0 = absența sclerozei; 1 = 1-24%; 2 = 25-50%; 3 = >50% din lumen redus din cauza îngroșării fibroelastice intimale, în artera cea mai afectată).

Există mai multe *clasificări histologice* ale NIgA, dintre care cele mai utilizate până în prezent sunt *clasificarea Lee* (vezi tabel 4b) și *clasificarea Haas* (vezi tabel 4c). Recent, o nouă clasificare (numită *clasificarea Oxford*) a fost elaborată de Grupul de Lucru al Rețelei Internaționale a Nefropatiei cu IgA și al Societății de Anatomie Patologică Renală (vezi tabel 4d). Această clasificare se bazează pe 4 criterii histologice care au fost identificate ca factori predictivi independenți pentru prognosticul clinic al bolii, anume: (1) scorul de hipercelularitate mezangială, (2) glomeruloscleroza segmentară, (3) hipercelularitatea endocapilară și (4) atrofia

tubulară şi fibroza interstiţială.

Tabelul 4b. Clasificarea histologică a NIgA (*Lee*, 1982).

Gradul	Leziuni glomerulare	Leziuni tubulare şi interstiţiale
I	Glomeruli aproape normali. Uneori, uşoară expansiune mezangială segmentară, cu sau fără hipercelularitate	Absente
II	Mai puţin de 50% dintre glomeruli prezintă proliferare mezangială şi scleroză, localizate; rareori, mică proliferare extracapilară.	Absente
III	Proliferare mezangială difuză şi expansiune a matricei focale şi segmentare; uneori, mici proliferări extracapilare şi adeziuni.	Edem interstiţial focal şi infiltrate celulare uneori prezente; atrofii tubulare rare.
IV	Proliferare mezangială difuză şi scleroză marcate; proliferări extracapilare în <45% dintre glomeruli; glomeruloscleroză parţială sau totală frecventă.	Atrofii tubulare, inflamaţie interstiţială şi, uneori, celule spumoase interstiţiale.
V	Similare cu gradul IV, dar mai severe; proliferări extracapilare în >45% dintre glomeruli.	Similare cu gradul IV, dar mai severe.

Tabelul 4c. Clasificarea histologică a NIgA (*Haas*, 1997).

	Subclasa	Descriere
I	**Leziuni minime**	Absenţa proliferării celulare, a necrozei sau a sclerozei. Posibilă expansiune uşoară a matricei mezangiale. Absenţa atrofiilor tubulare, a inflamaţiei interstiţiale sau a fibrozei semnificative.
II	**Aspect de tip GSFS**	Cel puţin 1 glomerul cu scleroză segmentară ± hialinoză şi obliterarea lumenelor capilare, posibile adeziuni capsulare. Posibilă expansiune uşoară a matricei mezangiale, dar fără creşterea celularităţii. Leziuni tubulo-interstiţiale variabile (de regulă, uşoare).
III	**GN proliferativă focală**	Leziuni variabile, de la GN proliferativă mezangială focală şi segmentară uşoară, până la GN focală cu proliferare endocapilară segmentară, cu sau fără proliferare extracapilară, în <50% dintre glomeruli. Leziuni tubulo-interstiţiale variabile (de regulă, uşoare).
IV	**GN proliferativă difuză**	Hipercelularitate glomerulară, mezangială sau endocapilară, asociată cu proliferare extracapilară sau necroze, în >50% dintre glomeruli. Leziuni tubulo-interstiţiale variabile (uşoare sau moderate).
V	**GN cronică avansată**	Scleroză globală în >40% dintre glomeruli şi/sau atrofie a >40% dintre tubi. (Se adaugă frecvent leziuni vasculare secundare HTA: fibroză intimală arterială şi îngroşare şi hialinizare arteriolară.)

Tabelul 4d. Clasificarea *Oxford* a NIgA (2009).

Criteriu	Definiție	Scor
Hipercelularitatea mezangială	< 4 celule mezangiale/arie mezangială = 0 4-5 celule mezangiale/arie mezangială = 1 6-7 celule mezangiale/arie mezangială = 2 >8 celule mezangiale/arie mezangială = 3	M0 ≤ 0,5 M1 > 0,5 (Scorul total reprezintă media scorurilor pentru fiecare glomerul)
Glomeruloscleroza segmentară	Orice procent <100% din glomerul sclerozat sau prezența de adeziuni floculo-capsulare	S0 – absentă S1 – prezentă
Hipercelularitatea endocapilară	Hipercelularitate datorată creșterii numărului de celule din lumenul capilar, care produce îngustarea lumenului	E0 – absentă E1 – prezentă
Atrofie tubulară/fibroză interstițială	Procentul din aria corticală afectat de atrofie tubulară sau de fibroză interstițială	T0 = 0-25% T1 = 26-50% T2 >50%

6.10.6. Evoluție și prognostic

Evoluția NIgA este prelungită și adesea imprevizibilă. Remisiuni complete spontane sunt posibile în 5-30% din cazuri (mai frecvente la copii, rare la adulți). Episoade recidivante de hematurie macroscopică, secundare unor infecții, sunt relativ frecvente; unele se însoțesc de insuficiență renală acută reversibilă. Insuficiența renală cronică terminală survine la 5-25% dintre pacienți după 10 ani și la 25-50% după 20 ani de evoluție a bolii.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt:

- *Clinici*: vârsta avansată, HTA, proteinuria persistentă (>0,5 g/zi), hematuria microscopică persistentă, insuficiența renală la prezentare;
- *Histologici*: proliferarea difuză, glomeruloscleroza avansată (>50% din glomeruli), proliferarea extracapilară, fibroza interstițială, leziunile arteriolare.

Forma cu hematurie macroscopică recidivantă pare să aibă o semnificație prognostică pozitivă. Alți factori, precum sexul, etnia, nivelul seric al IgA sau intensitatea depozitelor mezangiale de IgA, nu influențează prognosticul.

Posibilitățile evolutive se definesc astfel:

- *Remisiune* = absența hematuriei și a proteinuriei și RFG > 90 ml/min/1,73 m^2
- *Absența progresiei* = hematurie și/sau proteinurie persistente și creatinina stabilă
- *Progresie*: hematurie și/sau proteinurie persistente și creșterea creatininei cu:
  - Progresie lentă: 1-7% pe an
  - Progresie moderată: 8-15% pe an
  - Progresie rapidă: >15% pe an.

6.10.7. Tratament

Indicaţiile terapeutice depind esenţial de *forma clinică* de prezentare a bolii:

6.10.7.1. Pacienţii cu ***funcţie renală normală*** (creatinina serică ≤ 1,5 mg/dl sau RFG ≥ 70 ml/min/m^2), cu ***proteinurie < 1 g/zi***, cu sau fără hematurie, cu TA normală şi cu leziuni histologice uşoare *nu necesită tratament*, ci doar monitorizare periodică (anuală). Dacă există HTA, se va institui tratament antihipertensiv, urmărind scăderea *TA <130/80 mm Hg.* (Această recomandare se bazează pe opinii ale experţilor, în absenţa studiilor la această categorie de pacienţi.)

6.10.7.2. Pacienţii cu ***funcţie renală normală şi proteinurie ≥ 1 g/zi*** vor fi trataţi cu *antagonişti ai SRAA*, având ca obiective: (a) reducerea şi menţinerea TA <125/75 mm Hg, dar probabil nu <110/70 mm Hg şi (b) scăderea proteinuriei <0,5 g/zi. Se va începe fie cu un IECA, fie cu un ARA2. Dacă obiectivele nu sunt realizate, se vor asocia cei doi agenţi. Se adaugă, de asemenea, celelalte măsuri de nefroprotecţie nespecifice (restricţie proteică, oprirea fumatului, tratamentul dislipidemiei etc.).

Atât IECA, cât şi ARA2 au demonstrat că pot scădea proteinuria, pot preveni progresia BCR şi sunt bine toleraţi la pacienţii cu NIgA. Combinaţia IECA + ARA2 are un efect antiproteinuric mai puternic decât fiecare din cele două medicamente luate separat, dar superioritatea din punct de vedere al supravieţuirii renale nu este demonstrată; pe de altă parte, preţul de cost şi riscul efectelor adverse sunt mai ridicate. De aceea, majoritatea experţilor recomandă să se înceapă cu monoterapie, urmând a se recurge la terapie combinată dacă obiectivele TA şi/sau ale proteinuriei nu au fost atinse; alţi autori, însă, recomandă din start terapia combinată. Valorile-ţintă ale TA rezultă din recomandările internaţionale privind tratamentul HTA la pacienţii cu BCR (indiferent de etiologie), precum şi dintr-o meta-analiză.

6.10.7.3. La pacienţii cu ***funcţie renală normală şi proteinurie ≥1 g/zi refractară la tratamentul cu antagonişti ai SRAA***, se vor administra *corticosteroizi* **P.O.**, de exemplu: *prednison* 0,5-1 mg/kg/zi, timp de 1-3 luni, apoi scădere progresivă până la 5-10 mg/zi, pentru o perioadă totală de aproximativ 12 luni. Altă opţiune posibilă este administrarea steroizilor în *bolusuri I.V.*, astfel: *metilprednisolon I.V.* 1 g/zi, 3 zile consecutive, la începutul lunilor 1, 3 şi 5, plus *prednison* 0,5 mg/kg odată la 2 zile, timp de 6 luni, apoi scădere progresivă. *Administrarea alternă* a prednisonului (odată la două zile) poate reduce riscul efectelor adverse. Se continuă, în paralel, tratamentul cu *antagonişti ai SRAA*.

Tratamentul cu steroizi este capabil să prevină deteriorarea funcţiei renale la pacienţii cu NIgA, cu proteinurie ≥1 g/zi şi funcţie renală iniţial normală, după cum a fost demonstrat de o meta-analiză recentă a studiilor randomizate controlate existente. Cele mai multe din aceste studii au utilizat corticoizi P.O. (în doze şi cu durate variabile), iar într-un singur studiu s-au folosit bolusuri I.V. În absenţa unei comparaţii directe antagonişti SRAA *vs* steroizi, majoritatea experţilor optează iniţial pentru primii, pentru a recurge la steroizi doar în cazurile refractare, cu persistenţa proteinuriei. Recomandarea asocierii ASRAA plus steroizi se bazează pe doua studii recente, care au demonstrat superioritatea nefroprotectoare a acestei combinaţii faţă de fiecare din cele două terapii în parte.

6.10.7.4. La pacienții care se prezintă cu ***sindrom nefrotic***, dar cu *funcție renală normală* și *leziuni gomerulare minime*, se recomandă *corticosteroizi* P.O.: *prednison* 40-60 mg/zi, 4 săptămâni, apoi ½ doză încă 4 săptămâni.

Este vorba, practic, de regimul terapeutic specific nefropatiei cu leziuni minime. Majoritatea experților sunt în consens privind această recomandare. Corticoterapia duce la remisiunea proteinuriei la 80% dintre pacienții cu sindrom nefrotic și leziuni minime, dar este ineficient la cei care au leziuni histologice mai avansate.

6.10.7.5. La pacienții cu ***insuficiență renală cronică*** (creatinina >1,5 mg/dl sau RFG <70 ml/min/m^2), dar *stabilă sau lent progresivă*, se vor administra *antagoniști ai SRAA*. S-a demonstrat în numeroase studii că ASRAA reduc progresia nefropatiilor glomerulare, în general.

Tratamentul cu valsartan s-a dovedit superior față de placebo la pacienții cu NIgA cu creatinina ≥ 1,5 mg/dl sau/și cu proteinurie > 1 g/zi. Tratamentul combinat cu IECA + ARA2 reduce riscul de progresie către BCR terminală la pacienții cu NG non-diabetice (inclusiv cu NIgA), mai mult decât fiecare dintre cei doi agenți în parte. Nu există nici un studiu randomizat controlat cu steroizi sau/și cu alte imunosupresoare la această categorie de pacienți. Totuși, unii autori recomandă a se lua în considerare opțiunea unui tratament imunosupresor în această situație, mai ales dacă disfuncția renală este progresivă, dar nu și în cazurile în care s-a pierdut > 50% din RFG (creatinina aprox. > 3 mg/dl).

6.10.7.6. Pacienții care se prezintă cu ***insuficiență renală acută*** necesită *biopsie renală*, pentru a se face diferența între o necroză tubulară acută și o NIgA rapid progresivă (cu sau fără crescents).

6.10.7.7. La pacienții cu ***insuficiență renală rapid progresivă*** (creatinina 1,5-3 mg/dl și creșterea acesteia cu cel puțin 15% într-un an), dar ***fără proliferare extracapilară*** (crescentică) la biopsia renală, se recomandă tratament cu *steroizi P.O. + agenți citotoxici*, cel puțin 2 ani; de exemplu: *prednison* 40 mg/zi inițial (apoi redus progresiv) și *ciclofosfamidă* P.O. 1,5 mg/kg/zi în primele 3 luni, apoi înlocuită cu *azatioprină* în aceeași doză, minimum 2 ani.

Această recomandare se bazează pe un studiu randomizat controlat de foarte bună calitate, precum și pe un alt studiu prospectiv, necontrolat, și este acceptată de majoritatea specialiștilor. Totuși, unii nu reccomandă ciclofosfamida decât în cazul NIgA crescentice.

6.10.7.8. Pacienții cu ***insuficiență renală rapid progresivă cu proliferare extracapilară*** (definită ca prezența de *crescents* celulari în cel puțin 10% din glomerulii viabili) vor fi tratați cu *steroizi I.V. și P.O. + ciclofosfamidă*, similar altor glomerulonefrite/vasculite rapid progresive crescentice; de exemplu: *metilprednisolon* 0,5-1 g/zi × 3 zile consecutive, apoi *prednison* 1 mg/kg/zi (max. 60-80 mg/zi), 2-3 luni, cu scădere ulterioară progresivă până la 10 mg/zi, doză de întreținere, 1-2 ani, plus *ciclofosfamidă* I.V. 0,5 g/m^2, cel puțin 3 luni, înlocuită apoi (după scăderea proteinuriei și stabilizarea creatininei) cu *azatioprină* 1,5 mg/zi sau micofenolat de mofetil (MMF), 1-2 g/zi.

Deși nu există (și, probabil, nici nu vor exista) studii randomizate la această categorie de pacienți, alte studii de calitate mai modestă au demonstrat beneficiile acestei terapii asupra ratei de deteriorare a funcției renale și a prevenirii BCR terminale. În aceste condiții, există unanimitate în rândul specialiștilor în a recomanda acest tip de tratament în această situație particulară severă.

Alte tratamente:

- *Amigdalectomia* a dat rezultate favorabile în unele studii retrospective sau prospective necontrolate sau nerandomizate, majoritatea efectuate în Japonia. Este o opțiune terapeutică foarte populară în această țară, în special în asociere cu corticoterapie I.V., dar nu şi în Occident. Un argument teoretic împotriva amigdalectomiei este faptul că patogeneza NIgA implică o dereglare globală a sistemului MALT, şi nu doar la nivelul amigdalelor.
- *Acizii graşi omega-3 polinesaturați* (AGPN) – acidul eicosapentaenoic şi acidul docosahexaenoic – sunt studiați de peste 25 ani ca posibili agenți terapeutici în bolile renale, având în vedere proprietățile lor antiinflamatorii, antihipertensive şi hipolipemiante. Rezultatele la pacienții cu NIgA au fost contradictorii, probabil şi din cauza diferențelor privind dozele folosite, durata tratamentului sau mărimea loturilor de pacienți. Meta-analizele celor cinci studii randomizate controlate realizate până în prezent au arătat că AGPN nu au nici o influență asupra proteinuriei şi a funcției renale. Totuşi, fiind practic lipsiți de efecte adverse, AGPN sunt indicați de unele ghiduri naționale ca agenți adjuvanți, în asociere cu alte terapii, la pacienții cu NIgA.
- *Micofenolatul de mofetil* (MMF) a fost încercat în 4 studii randomizate controlate, fără rezultate semnificative.
- *Azatioprina* nu a adus nici un beneficiu suplimentar când a fost adăugată la tratamentul cu corticoizi I.V., într-un studiu recent randomizat controlat multicentric la pacienți cu NIgA, cu proteinurie >1g/zi şi creatinina serică <2 mg/dl.
- Numeroşi *alți agenți terapeutici* (anticoagulante, antiagregante plachetare, danazol, Ig I.V., ciclosporina etc.) au fost de asemenea testați, fără a fi demonstrat efecte pozitive.

Transplantul renal

Nefropatia cu IgA recidivează relativ frecvent pe rinichiul transplantat – în 10-20% din cazuri după 3 ani şi în 30-40% după 5 ani de la transplant – dar de regulă nu afectează prognosticul funcțional al grefonului.

Bibliografie selectivă

- Ballardie F. W., Roberts I. S. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1):142–148.
- Ballardie F. W. IgA nephropathy treatment 25 years on: can we halt progression? The evidence base. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1041–1046.Barratt J., Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69:1934–1938.
- CARI (Caring for Australasians with Renal Impairment) guidelines for IgA nephropathy 2006. www.cari.org.
- Cattran D. C., Appel G. B. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. www.uptodate.com. 2006.
- Cheng J., Zhang W., Zhang X. H., He Q., Tao X. J., Chen J. H. ACEI/ARB therapy for

IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2009; 63:880–888.

- Cheng J., Zhang X., Zhang W., He Q., Tao X., Chen J. Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2009; 30:315–322.
- Coppo R. Can a dysregulated mucosal immune system in IgA nephropathy be controlled by tonsillectomy? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2395–2397.
- D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 2001; 64:709–727.
- Donadio J. V. Jr, Grande J. P., Bergstralh E. J., Dart R. A., Larson T. S., Spencer D. C. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1772–1777.
- Fassett R. G., Gobe G. C., Peake J. M., Coombes J. S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(4):728–742.
- Ferraro P. M., Ferraccioli G. F., Gambaro G., Fulignati P., Costanzi S. Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(1):156–160.
- Glassock R. J. IgA nephropathy: challenges and opportunities. *Cleve Clin J Med* 2008; 75(8):569–576.
- Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829–842.Hogg R. J. Idiopathic immunoglobulin A nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(5):823–829.
- Horita Y., Tadokoro M., Taura K. et al. Prednisolone co-administered with losartan confers renoprotection in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail* 2007; 29(4):441–446.
- Horita Y., Tadokoro M., Taura K. et al. Low-dose combination therapy with temocapril and losartan reduces proteinuria in normotensive patients with immunoglobulin a nephropathy. *Hypertens Res.* 2004; 27(12):963–970.
- Jafar T. H., Schmid C. H., Landa M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135:73–87.
- Kobayashi Y., Hiki Y., Kokubo T., Horii A., Tateno S. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. A 10-year follow-up study. *Nephron.* 1996; 72(2):237–242.
- Komatsu H., Fujimoto S., Hara S., Sato Y., Yamada K., Kitamura K. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5):1301–1307.
- Lai K. N., Ho C. P., Chan K. W., Yan K. W., Lai F. M., Vallance-Owen J. Nephrotic range proteinuria--a good predictive index of disease in IgA nephropathy? *Q J Med* 1985; 57:677–688.
- Laville M., Alamartine E. Treatment options for IgA nephropathy in adults: a proposal for evidence-based strategy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1947–1951.
- Lee S. M. K., Rao V. M., Franklin W. A. et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* 1982; 13:314–322.Li P. K., Leung C. B., Chow K. M. et al;. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis*

2006; 47(5):751–760.

- Locatelli F., Pozzi C., Andrulli S. IgA nephritis: ACE inhibitors, steroids, both, or neither. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3357–3361.
- Lv J., Zhang H., Chen Y., et al: Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(1):26–32.
- Maeda A., Gohda T., Funabiki K., Horikoshi S., Shirato I., Tomino Y. Significance of serum IgA levels and serum IgA/C3 ratio in diagnostic analysis of patients with IgA nephropathy. J *Clin Lab Anal.* 2003;17(3):73–76Manno C., Torres D. D., Rossini M., Pesce F., Schena F. P. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(12):3694–3701.
- McGrogan A., Franssen C. F., de Vries C. S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2):414-430.
- Miller E. R. 3rd, Juraschek S. P., Appel L. J., Madala M., Anderson C. A., Bleys J., Guallar E. The effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on urine protein excretion and kidney function: meta-analysis of clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6):1937–1945.
- Nakao N., Yoshimura A., Morita H., Takada M., Kayano T., Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 36:117–124.
- Pillebout E., Nochy D. Glomerulonephritis with IgA mesangial deposits. *Nephrol Ther* 2010; 6(6):545–557.
- Pozzi C., Andrulli S., Pani A. et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(10):1783–1790
- Pozzi C., Bolasco P. G., Fogazzi G. B., Andrulli S., Altieri P., Ponticelli C., Locatelli F. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:883–887.
- Pozzi C., Manno C., Passerini P., Strippoli G. F., Lupo A., Stratta P., Cagnoli L. Italian Society of Nephrology Immunosuppressive and non-immunosuppressive agents for patients with IgA nephropathy: guideline from the Italian Society of Nephrology. *G Ital Nefrol* 2007; 24 Suppl 37:30–49.
- Praga M., Gutierrez E., Gozalez E., Morales E., Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578–1583.
- Rasche F. M., Klotz C. H., Czock D. et al. Cyclophosphamide pulse therapy in advanced progressive IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003; 93(4):c131–c136.
- Reid S., Cawthon P. M., Craig J. C., Samuels J. A., Molony D. A., Strippoli G. F. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16; 3:CD003962.
- Strippoli G. F. M., Manno C., Schena F. P. An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1129–1139.
- Tan C. H., Loh P. T., Yang W. S., Chan C. M. Mycophenolate mofetil in the treatment of IgA nephropathy: a systematic review. *Singapore Med J* 2008; 49(10):780–785.

- Tumlin J. A., Madaio M. P., Hennigar R. Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5):1054–1061.
- Uzu T., Harada T., Ko M., Yamato M., Takahara K., Yamauchi A. Effect of corticosteroid therapy on the progression of IgA nephropathy with moderate proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7(3):210–214.
- Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76(5):534–545.
- Xu G., Tu W., Jiang D., Xu C. Mycophenolate mofetil treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am J Nephrol* 2009; 29(5):362–367.

6.11. GLOMERULONEFRITELE MEMBRANO-PROLIFERATIVE

6.11.1. Definiţie. Clasificare

Glomerulonefritele membrano-proliferative (GNMP) reprezintă un grup de NG relativ rare, primitive sau secundare, care se definesc prin următoarele anomalii morfologice:

- *Proliferarea celulelor endoteliale şi mezangiale şi expansiunea matricei mezangiale*;
- *Îngroşarea difuză a MBG* prin depozite subendoteliale (tipul I), intramembranoase (tipul II) sau subendoteliale şi subepiteliale (tipul III);
- *Interpoziţia mezangiului în spaţiul subendotelial*, generând un aspect de duplicare a MBG (în "şine de tramvai"), la examenul în MO.

Există *trei tipuri* de GNMP:

- *Tipul I (GN mezangio-capilară);*
- *Tipul II (boala depozitelor dense);*
- *Tipul III (mixt, GNMP tip I + nefropatie membranoasă).*

6.11.2. Epidemiologie

În SUA, GNMP se întâlneşte în 6-12% dintre biopsiile renale pentru NG şi constituie 7% la copil şi 12% la adult din totalul cazurilor de sindrom nefrotic idiopatic. Majoritatea pacienţilor au tipul I. Tipul II este rar, reprezentând <20% dintre GNMP la copii şi <1% la adulţi. Tipul III este, de asemenea, relativ rar.

GNMP sunt mai frecvente la rasa albă şi la sexul feminin. Formele primare sunt mai des întâlnite la copii, în timp ce formele secundare predomină la adulţi.

6.11.3. Manifestări clinico-biologice

GNMP se pot prezenta clinic prin:

- anomalii urinare asimptomatice (25-30%),

- sindrom nefritic acut (15-30%),
- sindrom nefrotic (40-65%),
- hematurie macroscopică recurentă (10-20%),
- insuficienţă renală acută (când se asociază proliferare extracapilară),
- insuficienţă renală cronică.

HTA este prezentă la debutul bolii la 1/3 dintre pacienţi.

Scăderea C3 seric este caracteristică, în toate cele trei tipuri (în special în tipul II).

Factorii nefritici sunt, de asemenea, frecvent întâlniţi în GNMP. Există trei categorii de factori nefritici:

- *NFc* (C4NEF) stabilizează convertaza C3 a căii clasice, C4b2a, inducând astfel o activare continuă a căii clasice a complementului.
- *NFa* (C3NEF) este un autoanticorp orientat împotriva convertazei C3 a căii alterne, C3bBb. Legarea NFa de C3bBb stabilizează complexul, prevenind degradarea sa de către inactivatorii naturali, ceea ce duce la activarea continuă a complementului pe calea alternă şi consumul cronic al C3.
- *NFt* stabilizează convertaza C5 properdin-dependentă a căii alterne, 2C3bBbP, determinând astfel activarea şi consumul C5. NFt activează, de asemenea, componentele terminale ale complementului, ce formează complexul de atac membranar, C5b-C9.

6.11.4. Evoluţie şi prognostic

GNMP au, în general, o evoluţie lent progresivă. În 10 ani, 40% din cazuri ajung la BCR terminală. Aproximativ 3% din totalitatea pacienţilor dializaţi cronic au ca nefropatie cauzală GNMP, atât la copii, cât şi la adulţi.

6.11.5. GNMP de tip I (GN mezangio-capilară)

6.11.5.1. Epidemiologie

În ţările dezvoltate, incidenţa GNMP tip I a scăzut progresiv (posibil, datorită scăderii incidenţei bolilor infecţioase). Pe de altă parte, în ţările neindustrializate, GNMP reprezintă o proporţie semnificativă din totalul GN (de exemplu, 40% în Mexic).

Se întâlneşte cel mai adesea la *copii mari şi adulţi tineri* (90% din cazuri apar între 6-30 ani), dar poate surveni la orice vârstă. Poate fi *primitivă* sau *secundară*. Formele secundare sunt mai frecvente şi pot avea numeroase etiologii (vezi tabelul 5). Hepatita cronică cu VHC şi cu crioglobulinemie mixtă secundară este responsabilă de 10% (în SUA) până la 60% (în Japonia) – 80% (în Italia) din cazurile de GNMP tip I.

6.11.5.2. Anatomie patologică

Leziunile glomerulare sunt *difuze şi globale*.

În MO, glomerulii sunt măriţi şi prezintă *creşterea globală a celularităţii şi a matricei mezangiale* şi *proliferare endocapilară*. *Infiltrarea cu leucocite* mononucleare şi neutrofile contribuie, în plus, la hipercelularitatea glomerulară,

care determină un aspect de „hiper-lobulare" (de unde numele de „*GN lobulară*"). În 10-20% din cazuri se poate adăuga o proliferare extracapilară (*crescents*).

Tabelul 5. Cauze de GNMP secundare.

GNMP cu complexe imune	• Boli autoimune: LES, sdr. Sjögren, poliartrită reumatoidă, deficite congenitale de complement, sclerodermie, boala celiacă etc.; • Infecții cronice: virale (VHB, VHC), bacteriene (endocardită, infecții de șunt, abcese viscerale multiple, lepră etc.), parazitare (malarie, schistosomiază); • Altele: ciroză hepatică, deficit de α-1-antitripsină
GNMP asociate cu microangiopatii trombotice cronice sau vindecate	• SHU/PTT în faza de vindecare, sdr. antifosfolipidic, nefrita de iradiere, siclemia
GNMP prin depozite de paraproteine	• Crioglobulinemia tip I, macroglobulinemia Waldenström, glomerulopatii fibrilare și imunotactoide, boala depozitelor de lanțuri ușoare sau grele de Ig
GNMP paraneoplazice	• Limfoame, leucemii, carcinoame

Un alt aspect caracteristic este *îngroșarea difuză și duplicarea MBG* (cu aspect de „șine de tramvai" sau de „dublu contur"), evidențiată prin colorație PAS sau argentică. În ME se observă că această anomalie este consecința *interpoziției celulelor mezangiale* (uneori și a leucocitelor) *în spațiul subendotelial*, asociată cu *formarea de material nou de tip MBG* între aceste celule și celulele endoteliale.

ME relevă, de asemenea, ștergerea proceselor podocitare.

IF evidențiază *depozite granulare subendoteliale și mezangiale de C3 și, uneori de IgG și IgM.* Adesea se observă și depozite de C1q, C4 și properdină.

6.11.5.3. Patogeneză

Complexe imune circulante se întâlnesc la aproximativ 1/3 dintre pacienți.

Depozitele glomerulare de complexe imune pot proveni din circulație sau pot fi formate *in situ*. Natura antigenului implicat nu este cunoscută. Complexele imune induc activarea complementului și eliberarea de citokine și chemokine, care, la rândul lor, stimulează influxul de celule inflamatorii și proliferarea celulelor mezangiale și endoteliale. Leucocitele eliberează factori oxidanți și proteaze, ce determină leziuni ale peretelui capilar și proteinurie.

Dintre factorii nefritici, NFc se întâlnește la 15%, NFa la 20-50%, iar NFt la 20% din cazuri. Rolul acestor factori nefritici în patogeneza bolii nu este clar; se presupune că activarea complementului și hipocomplementemia consecutivă ar putea determina un deficit de epurare a complexelor imune din circulație.

6.11.5.4. Manifestări clinice

Clinic, GNMP de tip I se prezintă cu *sindrom nefrotic impur* (cel mai frecvent), *sindrom nefritic cronic* sau *anomalii urinare asimptomatice*. Uneori, apar cilindri hematici.

În ser, în 50% din cazuri se observă *scăderea nivelului C3* și, uneori, scăderea C4.

6.11.5.5. Evoluţie şi prognostic

Evoluţia GNMP tip I este *lent progresivă.* Remisiunile spontane sunt rare (sub 10%). *Factorii de prognostic negativ* sunt: vârsta tânără la debut, sdr. nefrotic persistent, proliferarea extracapilară şi insuficienţa renală prezentă la data diagnosticului. Supravieţuirea renală în forma fără sindrom nefrotic este de 85% la 10 ani, dar în forma cu sindrom nefrotic este de numai 50% la 10 ani şi 10% la 20 ani.

După transplant renal, GNMP tip I recidivează în 30-70% din cazuri, ducând la pierderea funcţiei grefonului renal în 30-40% din acestea.

6.11.5.6. Tratament

La copii, corticoterapia s-a dovedit benefică într-un studiu randomizat controlat şi în mai multe studii observaţionale. Este indicată în special la cazurile cu sindrom nefrotic, putând preveni evoluţia către BCR terminală. Pe de altă parte, această terapie se asociază cu multiple efecte adverse, în special cu afectarea creşterii osoase. Un studiu recent sugerează că ciclosporina poate fi utilă în GNMP steroid-rezistentă.

La adult nu există dovezi în sprijinul eficacităţii corticosteroizilor sau a altor agenţi imunosupresori. În schimb, există câteva studii care au arătat că antiagregantele plachetare, precum aspirina şi dipiridamolul, pot fi benefice. Recomandările terapeutice actuale în funcţie de forma clinică sunt prezentate în tabelul 6.

6.11.6. GNMP de tip II (boala depozitelor dense)

6.11.6.1. Epidemiologie

GNMP tip II este o boală rară, care afectează, de regulă, copiii între 5-15 ani.

6.11.6.2. Anatomie patologică

Leziunile glomerulare sunt *difuze şi globale.*

Hipercelularitatea şi hiperlobularea glomerulară, caracteristice GNMP de tip I, sunt descrise în numai 25% din cazurile cu GNMP tip II. Uneori, pot apare şi crescents. Patognomonică este însă prezenţa unor *depozite eozinofile ce formează o bandă densă* (cu aspect continuu sau întrerupt) *în centrul MBG.* De aici derivă denumirea de „boală a depozitelor dense" (probabil, mai adecvată decât cea de „GNMP tip II"). Astfel de depozite se mai pot observa în matricea mezangială, în MB tubulară, în capsula Bowman şi în lamina elastica arteriolară, precum şi la nivelul altor organe (splină, retină).

În IF se remarcă *depozite liniare sau granulare de C3 în pereţii capilarelor,* fără depozite de Ig.

În ME, anomalia esenţială este prezenţa unui *strat electron-dens în centrul laminei densa a MBG.*

6.11.6.3. Patogeneză

Prezenţa depozitelor dense la nivelul mai multor organe, precum şi rata mare de recurenţă a bolii pe rinichiul transplantat, sugerează că GNMP tip II este cu

adevărat o afecțiune sistemică (*boala depozitelor dense*).

Tabelul 6. Tratamentul GNMP primitive tip I la adult.

Forma clinică	Tratament	Comentarii
Fără sdr. nefrotic şi cu funcție renală normală	IECA sau ARA2 Monitorizare trimestrială	Controlul TA şi tratamentul cu IECA/ARA2 poate încetini progresia nefropatiilor glomerulare. Un studiu la pacienți cu GNMP a arătat că enalaprilul este superior față de nifedipină şi față de placebo pentru scăderea proteinuriei şi prezervarea funcției renale, independent de nivelul TA.
Cu sdr. nefrotic sau/şi scăderea RFG	Antiagregante plachetare: aspirină 325-500 mg/zi ± dipiridamol 75 mg × 3/zi, timp de 6-12 luni. În caz de eşec, se pot încerca corticosteroizi sau/şi alte imunosupresoare (MMF, ciclofosfamidă).	Există numai trei studii randomizate controlate care au arătat că agenții antiagreganți pot reduce proteinuria la pacienții cu GNMP, dintre care două au demonstrat şi o mai bună prezervare a funcției renale, comparativ cu placebo. Inhibarea agregării plachetare, a proliferării mezangiale şi modularea hemodinamicii intrarenale sunt probabil mecanismele care explică beneficiile terapeutice. Dipiridamolul potențează efectul aspirinei. La cazurile rezistente, se pot încerca steroizi sau agenți citotoxici, deşi nu există studii randomizate controlate cu astfel de terapii. Alternativ, se poate limita tratamentul doar la IECA/ARA2.
Rapid progresivă (crescentică)	Metilprednisolon în bolusuri I.V., urmate de prednison şi ciclofosfamidă P.O.	Această recomandare se bazează pe indicațiile de tratament ale GN rapid progresive/ crescentice, în general. Prednisonul se administrează, de preferință, în schemă alternă – 2 mg/kg la 2 zile – reducându-se apoi în fiecare lună doza cu câte 0,2-0,4 mg/kg/2 zile, timp de 4 luni. Dacă se obține o reducere considerabilă a proteinuriei, o doză mică de prednison poate fi continuată pe termen mai lung. Dacă în 6 luni nu se obține nici o ameliorare semnificativă, corticoterapia trebuie oprită.

Activarea sistemică necontrolată a complementului pe cale alternă pare să fie baza fiziopatologică a acestei boli. *Hipocomplementemia* este frecventă şi caracteristică, fiind explicată prin două ipoteze. Una dintre acestea presupune că depozitele dense sunt cele care induc activarea complementului, idee susținută de prezența depozitelor de C3 în „şine de tramvai" de-a lungul MBG. A doua ipoteză sugerează că consumul cronic de C3 rezultă din acumularea convertazei C3 a căii alterne, C3bBb; această acumulare ar fi, la rândul său, secundară prezenței NFa sau/şi unui deficit de factor H (care blochează în mod normal formarea C3bBb) ori a unei rezistențe la acest factor.

GNMP tip II nu se asociază cu complexe imune circulante. În schimb, factorul *NFa (C3NEF)* este prezent la peste 80% dintre pacienți. (Trebuie menționat însă că C3NEF se poate întâlni şi la persoane sănătoase, precum şi la pacienți cu alte tipuri

de NG; în plus, prezența C3NEF nu influențează riscul de progresie al GNMP tip II. Toate acestea sugerează implicarea unor factori suplimentari în patogeneza bolii.)

6.11.6.4. Manifestări clinice

Manifestările renale sunt variabile, ca şi în GNMP de tip I: *anomalii urinare asimptomatice, sindrom nefritic* sau *sindrom nefrotic impur.*

Scăderea C3 în ser este marcată şi aproape constantă, indicând activarea căii alterne a complementului.

Localizarea depozitelor dense în membrana coriocapilară a lui Bruch, sub epiteliul retinian pigmentar – *corpi Drüsen* – poate duce la *degenerare maculară*, cu afectarea acuității vizuale şi a câmpului vizual.

Lipodistrofia parțială dobândită este o altă anomalie asociată frecvent cu GNMP tip II şi cu NFa. Patogeneza sa este legată de depozitarea de componente activate ale complementului în țesutul adipos, care determină distrucția adipocitelor. Se manifestă prin pierderea grăsimii subcutanate în jumătatea superioară a corpului şi poate precede adesea cu mai mulți ani apariția nefropatiei.

6.11.6.5. Evoluție şi prognostic

Evoluția GNMP tip II este de regulă mai rapidă decât a GNMP tip I, cu o supraviețuire renală medie de 5-10 ani.

Rata de recidivă a bolii pe rinichiul transplantat este variabilă, între 20% şi 100% din cazuri, determinând pierderea grefonului în 10-50% din acestea.

6.11.6.6. Tratament

Tratamentul GNMP tip II se bazează, în principal, pe *măsuri nespecifice*: controlul TA, IECA/ARA2, statine.

Corticosteroizii şi ciclosporina nu au dat rezultate, iar MMF şi rituximab au fost prea puțin studiate. Eculizumab (un anticorp monoclonal anti-C5) şi sulodexid (o combinație de heparină cu greutate moleculară mică şi dermatan sulfat, cu proprietăți fibrinolitice şi antitrombotice) ar putea oferi perspective promițătoare pentru pacienții cu GNMP tip II.

La pacienții cu deficit de factor H, se indică transfuzii de plasmă sau schimburi plasmatice. În schimb, la pacienții cu C3NEF schimburile plasmatice nu s-au dovedit eficiente.

6.11.7. GNMP de tip III

Este o formă rară de NG, care se caracterizează din punct de vedere anatomo-patologic printr-un aspect mixt, de *GNMP tip I asociată cu nefropatie membranoasă*, cu depozite de complexe imune localizate atât subendotelial (ca în GNMP tip I), cât şi subepitelial (ca în NM).

Complexele imune circulante nu par să aibă vreun rol în patogeneza acestui tip

de GNMP. Factorul nefritic t (NFt) este întâlnit la 60-80%, iar C3 este scăzut la 50% dintre pacienți.

Depozitele glomerulare conțin C3, properdină și C5-C9, ceea ce indică activarea căii alterne a complementului și a căii complexului de atac membranar. Aceste depozite pot induce liza MBG și pot stimula neofomarea de MBG.

A fost descrisă o formă familială de GNMP tip III, cu transmitere genetică autosomal dominantă.

Prognosticul bolii și tratamentul nu sunt cunoscute.

Bibliografie selectivă

- Alchi B., Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1409-1418.
- Appel G. B., Cook H. T., Hageman G. *et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1392–1404.
- Bagheri N., Nemati E., Rahbar K., Nobakht A., Einollahi B., Taheri S. Cyclosporine in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Arch Iran Med* 2008; 11:26–29.
- Donadio J. V Jr., Anderson C. F., Mitchell J. C. 3rd, Holley K. E., Ilstrup D. M., Fuster V., Chesebro JH. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med.* 1984;310(22):1421-1426.
- Giri S., Mahajan S. K., Sen R., Sharma A. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on renal function in patients of membranoproliferative glomerulonephritis with mild to moderate renal insufficiency. *J Assoc Physicians India* 2002; 50:1245-1249.
- Hricik D. E., Chung-Park M., Sedor J. R. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1999; 339(13):888-899.
- Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70:S41-46.
- Licht C., Fremeaux-Bacchi V. Hereditary and acquired complement dysregulation in membranoproliferative glomerulonephritis. *Thromb Haemost* 2009; 101: 271–278.
- Smith K. D., Alpers C. E. Pathogenic mechanisms in membranoproliferative glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:396–403.
- Smith R. J., Alexander J., Barlow P. N., et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2447–2456.
- Walker P. D. Dense deposit disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:204–212.
- Zäuner I., Böhler J., Braun N., Grupp C., Heering P., Schollmeyer P. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS) *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(6):619-622.
- Zimmerman S. W., Moorthy A. V., Dreher W. H., Friedman A., Varanasi U. Prospective trial of warfarin and dipyridamole in patients with membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Med* 1983; 75(6):920-927.

6.12. GLOMERULONEFRITELE EXTRACAPILARE

6.12.1. Definiţie

Glomerulonefritele extracapilare (GNEC) sau *crescentice* sunt NG caracterizate printr-o *proliferare celulară intensă în spaţiul de filtrare* (spaţiul urinar sau spaţiul Bowman) al corpusculului renal. Din punct de vedere clinic, GNEC au adesea o *evoluţie rapid progresivă* spre insuficienţă renală cronică terminală, în câteva săptămâni sau luni.

Deşi noţiunile de *GNEC* şi *GN rapid progresivă (GNRP)* sunt în mare măsură superpozabile, există cazuri de GNEC cu evoluţie relativ lentă, după cum există GNRP fără proliferare extracapilară (de exemplu, sindromul hemolitic şi uremic sau criza renală sclerodermică).

6.12.2. Epidemiologie

GNEC sunt boli rare (incidenţă: 7 cazuri/100.000 loc./an). Se află la originea a aproximativ 12% dintre cazurile de BCR terminală de cauză glomerulară. Sunt, în general, mai frecvente la vârstnici.

6.12.3. Clasificare

Există trei tipuri principale de GNEC, clasificate în funcţie de mecanismul patogenic fundamental şi de aspectul anatomo-patologic în IF:

- *Tipul I: cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară (Ac anti-MBG)* (10-20%). Aceşti Ac sunt orientaţi împotriva unui epitop din structura colagenului IV din compoziţia MBG (*antigenul Goodpasture*).
- *Tipul II: prin depozite de complexe imune* (30-40%). Complexele imune fie provin din circulaţie, fie se formează *in situ*. Antigenele implicate sunt variabile, de origine exogenă sau endogenă.
- *Tipul III: asociat cu anticorpi anti-neutrofilici citoplasmatici (ANCA)* (50-60%). ANCA sunt capabili să inducă activarea neutrofilelor, care eliberează consecutiv proteaze şi radicali liberi de oxigen, provocând leziuni ale celulelor endoteliale.

Din punct de vedere etiologic, GNEC pot fi:
A. Primitive (limitate la rinichi):

- Idiopatice (cu Ac anti-MBG, cu complexe imune sau cu ANCA);
- Asociate cu alte NG primitive (GN membrano-proliferativă, nefropatie membranoasă, nefropatie cu IgA etc.).

B. Secundare (în cadrul unor boli sistemice) (vezi tabelele 7a şi 7b).

Tabelul 7a. Etiologia GNEC secundare.

Tipul GNEC	GNEC secundare
Ac anti-MBG	• Sdr. Goodpasture (cu hemoragii pulmonare)
Complexe imune	• Boli infecţioase: infecţii streptococice, endocardită bacteriană, abcese viscerale, VHB, VHC etc. • Boli autoimune sistemice: LES, purpura reumatoidă, crioglobulinemia mixtă , sarcoidoza • Neoplazii: carcinoame (bronşic, vezică urinară, prostată etc.), limfoame non-Hodgkin • Medicamente: allopurinol, rifampicină, hidralazină, D-penicillamină • Toxice: siliciu, metale grele, solvenţi organici
ANCA	• Vasculite asociate cu ANCA: poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss

Tabelul 7b. Cauze de GNEC (după frecvenţă).

Cauze de GNEC	
• GNEC primitive	21 %
• Poliangeita microscopică	19 %
• Sdr. Goodpasture	15 %
• Granulomatoza Wegener	12 %
• Purpura Henoch-Schönlein	9 %
• Suprapusă peste alte GN primitive	6 %
• LES	4 %
• Crioglobulinemie, altele	4 %

6.12.4. Patogeneză

În contact cu endoteliul glomerular, leucocitele activate de către diverşi factori (fracţiuni ale complementului, fragmentul Fc al Ig, limfocite T, autoanticorpi) eliberează enzime proteolitice şi radicali liberi de oxigen, care induc leziuni şi *rupturi focale ale MBG*. Aceste rupturi permit *trecerea proteinelor şi a celulelor din sânge în spaţiul urinar*, cu activarea consecutivă a cascadei *coagulării* şi a unor *procese inflamatorii* complexe la acest nivel.

Factori tisulari de origine glomerulară şi leucocitară iniţiază *activarea coagulării*, cu formarea de trombină şi de fibrină, ce se acumulează în spaţiul urinar. În afară de acţiunea procoagulantă, trombina are şi un efect proinflamator. *Macrofagele* participă la procesele procoagulante şi inflamatorii, prin eliberarea de tromboplastină tisulară, IL-1 şi TNF-α. Aceste două *citokine*

stimulează expresia moleculelor de adeziune pe suprafaţa celulelor endoteliale, favorizând activarea şi diapedeza leucocitelor. Migrarea celulelor inflamatorii către spaţiul urinar este stimulată de *agenţi chemotactici*, precum MCP-1, IL-8, LTB4, PAF şi osteopontina. Recrutarea şi activarea macrofagelor sunt procese-cheie în formarea crescents, controlate de *chemokine* ca MCP-1, MIP-1-α şi MIF. *Matricea extracelulară* facilitează interacţiunea celulelor inflamatorii cu factorii de creştere şi stimulează proliferarea celulelor epiteliale glomerulare, în timp ce *podocitele* sunt implicate în formarea unor punţi între MBG şi epiteliul parietal care proliferează. *Imunitatea celulară* joacă, de asemenea, un rol esenţial, în special prin *limfocitele Th1* (CD4+). Aceste limfocite eliberează, printre alţi mediatori, IFN-γ, care contribuie la activarea macrofagelor. Mai intervin, în plus, numeroşi *alţi factori* reglatori: FcR, iNOS, radicali liberi, prostaglandine, TGF-β etc.

Celulele ce proliferează pentru a forma *crescents* sunt esenţialmente *celulele epiteliale parietale*. Această proliferare este stimulată de trombină şi de anumiţi factori de creştere, eliberaţi de macrofage şi de alte celule. Elementele inflamatorii sunt reprezentate în special de *macrofage* şi de *limfocite T CD4+*. Aceste celule pot provoca rupturi ale capsulei Bowman.

Stingerea procesului inflamator este marcată de acumularea de matrice extracelulară şi evoluţia crescent-ului către *fibroză*. Factorul principal care reglează acest proces este TGF-β, eliberat de celulele glomerulare. Angiotensina II este un puternic stimulator al producţiei de TGF-β, iar agenţii inhibitori ai SRAA sunt capabili să limiteze fibroza glomerulară în modele experimentale.

6.12.5. Anatomie patologică

Crescent-ul este constituit din celule epiteliale, celule inflamatorii (monocite, macrofage, limfocite, polinucleare) şi fibrină. În stadiile iniţiale, fibrina predomină, iar celulele sunt rare. Ulterior, proliferarea celulară se accentuează, celulele se dispun în straturi concentrice şi comprimă parţial sau total floculusul (*crescent celular*). Când capsula Bowman este intactă, celulele epiteliale sunt majoritare; dacă însă capsula este ruptă, elementele inflamatorii devin predominante. În stadii mai avansate, celulele apar mai puţin numeroase şi incluse într-o reţea de fibre de colagen (*crescent fibro-celular*). Treptat, celulele se rarefiază şi dispar, lăsând locul unei lame dense de colagen (*crescent fibros*).

Floculusul glomerular subiacent are aspecte morfologice variabile. Poate fi normal sau poate prezenta rupturi focale ale MBG ori arii întinse de necroză. Uneori, există o proliferare endocapilară şi depozite imune mezangiale, subendoteliale sau subepiteliale. În fine, floculusul poate fi complet distrus, persistând sub forma câtorva lambouri de MBG, sau global sclerozat.

Interstiţiul prezintă adesea edem şi infiltrat inflamator. Tubii sunt frecvent obstruaţi cu cilindri hematici. Vasele sunt normale, cu excepţia cazurilor de vasculită necrozantă.

Criteriile anatomo-patologice definitorii pentru GNEC includ prezenţa *crescents în cel puţin 50% dintre glomeruli, formaţi din minimum două straturi celulare şi ocupând cel puţin 50% din suprafaţa spaţiului de filtrare*.

Examenul în *IF* oferă două informaţii esenţiale:

(1) Evidențierea depozitelor de *fibrină* sugerează caracterul acut, recent al leziunilor.

(2) Aspectul *depozitelor imune* permite clasificarea GNEC în unul din cele trei tipuri:

- *Tipul I – depozite liniare de Ig de-a lungul MBG,*
- *Tipul II – cu depozite granulare de Ig și complement,*
- *Tipul III – fără depozite imune* („*GN pauci-imune*").

6.12.6. Manifestări clinice, evoluție și prognostic

Tabloul clinic al GNEC este, tipic, cel al unei *GN rapid progresive (GNRP)*. GNRP este definită, de obicei, prin dublarea creatininemiei într-un interval mai mic de 3 luni.

Debutul unei GNEC poate fi *acut* (cu hematurie macroscopică, febră, cefalee, artralgii, tulburări digestive, oligurie, sau edem pulmonar acut) ori *insidios* (cu astenie, subfebrilitate, edeme moderate). Perioada de stare se manifestă cu oligurie (uneori, anurie), edeme și HTA moderată.

Examenul urinii relevă *proteinurie* (de regulă *moderată*, 1-2 g/zi, rar sdr. nefrotic), *hematurie, cilindri hematici*, hialini și granuloși, *leucociturie*. Se asociază un sindrom inflamator nespecific (CRP și VSH). *Explorările imunologice* sunt foarte importante pentru diagnosticul etiologic, putând evidenția Ac anti-MBG, ANCA, ANA, crioglobuline, hepatite virale etc.

Biopsia renală este necesară pentru stabilirea diagnosticului de GNEC, a tipului patogenic și a unor elemente de prognostic. Pentru a fi reprezentativ, fragmentul de biopsie renală trebuie să includă cel puțin 10-20 glomeruli și trebuie analizat pe secțiuni seriate.

Hemoragiile pulmonare pot apare în diverse circumstanțe etiologice: sindromul Goodpasture (cele mai severe), micropoliangeita, boala Wegener, LES, purpura reumatoidă, crioglobulinemii.

Funcția renală este afectată în majoritatea cazurilor încă de la debut și se deteriorează rapid, evoluând inexorabil spre BCR terminală, în absența tratamentului. *Factorii de prognostic negativ*, din punct de vedere renal, sunt: GNEC cu Ac anti-MBG, vârsta > 60 ani, oliguria, funcția renală alterată la momentul diagnosticului, crescents în > 75% din glomeruli, fibroza interstițială și atrofia tubulară.

Tratamentul GNEC depinde de tipul patogenic și de etiologie. GNEC asociate cu complexe imune (din LES, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemie) și cu *ANCA* (poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener) sunt discutate în capitolele respective. GNEC primitive de tip II și III se tratează similar cu vasculitele sistemice asociate cu ANCA.

6.12.7. Sindromul Goodpasture

Descris prima dată de *E. W. Goodpasture* în 1919, *sindromul Goodpasture* (boala Goodpasture sau boala cu Ac anti-MBG) este o boală autoimună, de cauză necunoscută, ce se caracterizează prin triada *hemoragii alveolare difuze, GNEC* și

prezența în circulație de Ac anti-MBG.

Sindromul Goodpasture (SG) este o boală rară, cu o incidență anuală <1 caz la 1 milion. Reprezintă 6-20% dintre GNEC. Se întâlneşte mai frecvent la bărbați între 20-30 de ani şi la femei între 50-70 de ani. Este, de asemenea, mai frecvent la rasa albă.

6.12.7.1. Patogeneză

Anticorpii anti-MBG sunt autoanticorpi – de regulă de tip IgG1, excepțional IgA sau IgM – care induc leziuni inflamatorii renale şi pulmonare ca urmare a legării lor de un antigen din structura MB glomerulare şi alveolare. Acest antigen (numit *Ag Goodpasture*) face parte din lanțul α3 al colagenului de tip IV. Nivelul seric al Ac anti-MBG se corelează cu activitatea clinică a bolii.

Colagenul are o structură fibrilară şi este format din trei lanțuri. Fiecare lanț are o porțiune numită „colagenică", caracterizată prin prezența glicinei la fiecare secvență de trei aminoacizi, ce permite conformația spațială de triplu helix, şi o porțiune „non-colagenică", globulară, carboxi-terminală. Pentru colagenul de tip IV, au fost identificate şase variante de domenii non-colagenice, notate de la α1 la α6. Epitopul recunoscut de Ac anti-MBG (numit şi *Ag Goodpasture*) face parte din domeniul non-colagenic NC1 al lanțului α3 (codat de gena COL4A3). Acest tip de lanț se găseşte în principal la nivelul membranelor bazale glomerulare şi alveolare pulmonare.

Anticorpii anti-MBG au o afinitate foarte puternică pentru Ag Goodpasture. Complexele imune formate in situ antrenează un proces inflamator, prin activarea complementului şi aderarea şi activarea leucocitelor, favorizate de mediatori precum integrinele şi FcγR.

În declanşarea bolii par să intervină şi factori genetici (HLA-DR15 şi DR4 se asociază cu un risc crescut, în timp ce HLA-DR7 şi DR1 au un rol protector), precum şi factori de mediu (toxici, infecțioşi sau mecanici, ca litotriția).

Fumatul (dar şi alți agenți inhalați, precum cocaină, metale grele sau hidrocarburi volatile) favorizează apariția hemoragiilor pulmonare, prin creşterea permeabilității capilare şi expunerea consecutivă a MB alveolare la Ac anti-MBG din circulație. (Într-un studiu pe 28 pacienți cu SG, 90% dintre cei cu hemoragii alveolare erau fumători.)

Existența formelor cu afectare renală izolată sau predominantă (şi manifestări pulmonare minime sau absente) se explică, fără îndoială, prin aceea că membrana bazală alveolară, spre deosebire de cea glomerulară, este protejată de un endoteliu capilar continuu (nefenestrat).

6.12.7.2. Manifestări clinice

- *Manifestări generale*, precum febră, scădere ponderala, astenie, artralgii, mialgii, se pot întâlni în proporții variabile.
- *Manifestările pulmonare* sunt reprezentate de: tuse, hemoptizii, dispnee, raluri crepitante, infiltrate pulmonare bilaterale. Hemoragiile pulmonare masive duc la insuficiență respiratorie acută şi anemie severă. Hemoptizia poate însă lipsi, chiar şi la pacienții cu hemoragii alveolare importante.
- *Manifestările renale* sunt cele ale unei glomerulonefrite acute: hematurie, uneori

macroscopică, cilindri hematici, proteinurie moderată, oligurie, edeme. Insuficiența renală, frecventă în momentul diagnosticului, are adesea o progresie foarte rapidă.

Manifestările renale și respiratorii coexistă în 60-80% din cazuri, în 20% apare afectare renală izolată, iar sub 10% se prezintă cu manifestări exclusiv pumonare.

6.12.7.3. Diagnostic

Ac anti-MBG pot fi identificați în ser prin ELISA sau Western blot. Rezultate fals-pozitive pot apare în cazuri cu Ac anti-MBG alții decât anti-Ag Goodpasture (de exemplu, anti-entactină), iar rezultate fals-negative se pot datora cazurilor rare cu Ac anti-MBG de tip IgA sau IgM.

La circa 1/3 din pacienți sunt prezenți și *ANCA* (cel mai frecvent, anti-MPO).

Biopsia renală este „standardul de aur" pentru diagnosticul SG. La examenul microscopic cu IF se evidențiază *depozite liniare continue de IgG de-a lungul MBG*, asociate frecvent cu depozite granulare de C3. În MO se constată *crescents* într-un procent variabil de glomeruli (5-100%). Biopsia renală este preferabilă celei pulmonare, a cărei examinare în IF este mai dificilă, din cauza unui fenomen frecvent de autofluorescență.

Diagnosticul diferențial al SG se face cu *alte cauze de sindrom pulmo-renal* (hemoragii alveolare difuze + glomerulonefrită acută). Trebuie excluse în primul rând vasculitele asociate cu ANCA (poliangeita microscopică și granulomatoza Wegener), care constituie etiologia cea mai frecventă (60%) a acestui sindrom. Mai rar, un sindrom pulmo-renal se poate întâlni în LES, crioglobulinemie, purpura Henoch-Schönlein, intoxicația cu cocaină sau după citostatice.

6.12.7.4. Evoluție și prognostic

SG este o afecțiune deosebit de gravă, care în trecut era asociată cu o rată a deceselor de peste 90% și cu o durată medie de supraviețuire de doar 4 luni. Introducerea în tratament a plasmaferezei și a medicației imunosupresoare a revoluționat însă prognosticul acestei boli, cu scăderea mortalității în prezent <10%.

Odată obținută remisiunea, SG, de regulă, nu recidivează.

Prognosticul renal depinde de funcția renală la debut; dacă creatininemia inițială este >6 mg/dl (sau pacientul necesită dializă), boala evoluează spre BCR terminală în majoritatea cazurilor; dimpotrivă, dacă pacientul se prezintă cu o creatininemie <2 mg/dl, această evoluție poate fi prevenită. De asemenea, procentul de glomeruli afectați de crescents la biopsia renală este un factor prognostic important. În general, aproximativ 40% din cazurile cu SG ajung la dializă cronică sau transplant renal.

6.12.7.5. Tratament

Tratamentul de susținere a funcțiilor vitale constă, de la caz la caz, în: hemodializă, oxigenoterapie, transfuzii de concentrat eritrocitar.

Tratamentul patogenic cuprinde *plasmafereza* și terapia imunosupresoare, pe bază de *corticosteroizi* și *ciclofosfamidă*.

- *Plasmafereza* are rolul de a epura rapid Ac anti-MBG din circulaţie. Se recomandă schimburi plasmatice de 50-60 ml/kg (maximum 4 l), zilnic sau odată la două zile, până la 14 şedinţe sau până la dispariţia Ac anti-MBG. Plasma extrasă se înlocuieşte cu soluţie de albumină umană 5% în timpul procedurii, la care se poate adăuga plasmă proaspătă congelată (1-2l) la pacienţii cu hemoragii semnificative sau cu biopsii recente, pentru a combate depleţia factorilor de coagulare. Interesul plasmaferezei este, în primul rând, de a controla hemoragiile pulmonare, care răspund rapid la acest tratament. Din punct de vedere al prognosticului renal, plasmafereza este benefică la 85% dintre pacienţii cu funcţie renală iniţial normală, dar la numai 8% din cei ce se prezintă cu creatinina >6 mg/dl.
- *Corticoterapia* constă în *prednison*, 1 mg/kg/zi (max. 60 mg/zi), doză care se reduce progresiv după obţinerea remisiunii (iniţial rapid, până la 20 mg/zi în 6 săptămâni, apoi mai lent). Durata totală recomandată a tratamentului este de 6 luni. Metilprednisolonul I.V. nu are nici un beneficiu dovedit şi poate creşte riscul infecţiilor.
- *Ciclofosfamida* se administrează P.O. în doză de 3 mg/kg/zi la pacienţii < 55 ani şi 2 mg/kg/zi la cei > 55 ani, timp de 3 luni. Dacă Ac anti-MBG persistă, tratamentul se prelungeşte până la dispariţia acestora.

Acest tratament se asociază cu o rată de supravieţuire a pacienţilor de 80% la 5 ani, dar BCR terminală survine la 30-50%.

După transplant renal, SG poate recidiva rareori pe rinichiul transplantat (3-10% din cazuri), cu consecinţe variabile asupra funcţiei grefonului.

Bibliografie selectivă

- Chan A. L., Louie S., Leslie K. O., Juarez M. M., Albertson T. E. Cutting edge issues in Goodpasture's disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011 Jan 5.
- Esnault V. L., Moreau A., Testa A., Besnier D. Crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Ther* 2006; 2(7):446-460.
- Fischer E. G., Lager D. J. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a morphologic study of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2006; 125(3):445-450.
- Hricik D. E., Chung-Park M., Sedor J. R. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1999; 339(13):888-899.
- Lionaki S., Jennette J. C., Falk R. J. Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007; 29(4):459-474.
- Little M. A., Pusey C. D. Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. *J Nephrol* 2004; 17:10-19.
- Morgan M. D., Harper L., Williams J., Savage C. ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1224–1234.
- Vinen C. S., Oliveira D. B. G. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003; 79:206-213.

6.13. GLOMERULONEFRITE SECUNDARE POST-INFECŢIOASE

6.13.1. Glomerulonefrita acută post-streptococică

6.13.1.1. Epidemiologie

Glomerulonefrita acută post-streptococică (GNAPS) este o boală răspândită în special în regiunile sărace de pe mapamond, unde afectează cu precădere copiii < 15 ani. În ţările industrializate din Europa Centrală şi de Vest, GNAPS a devenit în ultimii 30 de ani o boală rarisimă, întâlnită în prezent mai ales la vârstnici şi la persoane debilitate (alcoolici, consumatori de droguri etc.).

6.13.1.2. Patogeneză

GNAPS este o GN autoimună, secundară unei infecţii streptococice faringiene sau cutanate. Ca factori etiopatogenici, sunt implicate în special două antigene streptococice: receptorul plasminei asociat nefritei (NAPlr) şi exotoxina pirogenă streptococică B (SPEB). SPEB este produsă de tipurile nefritigene de streptococ beta-hemolitic grup A. SPEB şi NAPlr se leagă de plasmină şi se depun la nivel glomerular, unde induc activarea complementului pe cale alternă şi expresia de factori chemotactici (MCP), citokine (IL-6, IL-8, TNF-α), factori de creştere (TGF-β) şi molecule de aderiune de către leucocite şi celulele mezangiale, antrenând astfel un proces inflamator glomerular. Se presupune că şi alte Ag streptococice ar putea fi de asemenea implicate.

6.13.1.3. Manifestări clinico-biologice

GNAPS debutează la 1-12 săptămâni (cel mai frecvent, la 2-3 săptămâni) de la infecţia streptococică şi se manifestă prin *sindrom nefritic acut*: edeme (iniţial localizate la faţă, pleoape, ulterior perimaleolare, pretibiale, chiar anasarcă), HTA (moderată, dar se poate complica la copii cu encefalopatie hipertensivă sau edem pulmonar acut), oligurie, proteinurie < 0,5-1 g/24 ore, hematurie microscopică sau macroscopică (30%), cilindri hematici. În ser, *C3 şi CH50 sunt scăzute* (ca urmare a activării complementului pe cale alternă), dar C1q, C2 şi C4 sunt normale. Se regăsesc *Ac anti-streptococici*, precum ASLO sau anti-DNA-aza B, în titru crescut. Uneori, pot apare crioglobuline (de tip III).

De regulă, PBR nu este necesară în GNAPS. Aceasta este indicată numai în cazuri cu: insuficienţă renală prelungită peste 2-4 săptămâni, sindrom nefrotic persistent peste 2-3 luni, hematurie macroscopică recidivantă şi lipsa normalizării C3 după 8 săptămâni.

6.13.1.4. Anatomie patologică

GNAPS este o *GN proliferativă difuză endocapilară*. În MO se observă un infiltrat celular difuz cu monocite, limfocite, neutrofile şi eozinofile în lumenul capilar şi proliferare celulară endotelială şi mezangială. În funcţie de localizarea complexelor imune, există trei tipuri de GNAPS: (1) cu depozite granulare fine de IgG şi C3 în mezangiu şi în pereţii capilarelor, subendotelial (30%) – formă întâlnită în faza

precoce a bolii, (2) cu depozite granulare mari, neregulate (*"humps"*) de-a lungul anselor capilare, subepitelial (30%) şi (3) cu depozite mezangiale (40%). Un număr mic de cazuri (< 5%) asociază proliferare extracapilară (*crescents*).

6.13.1.5. Evoluţie şi prognostic

La copii, prognosticul este, de regulă, excelent. Durata evoluției GNAPS este, în medie, 4-7 zile. În faza de rezoluție a bolii poate apare un sindrom nefrotic pasager (în 20% din cazuri). Pe termen lung (10-20 ani), persistența unor sechele este posibilă, dar rară: proteinurie moderată (7%), microhematurie (5%), HTA (3%), retenție azotată (< 1%). Dimpotrivă, la vârstnici şi la cei cu stări debilitante, GNAPS se complică frecvent cu insuficiență renală acută (60%), insuficiență cardiacă (40%), sindrom nefrotic (20%) şi deces (20-25%). Formele cu proliferare extracapilară evoluează cu insuficiență renală rapid progresivă.

6.13.1.6. Tratament

Tratamentul GNAPS constă în eradicarea infecției streptococice cu *penicilină*. Orice pacient cu GNAPS trebuie tratat ca având infecție streptococică activă, chiar dacă aceasta este inaparentă clinic. Corticosteroizii sunt indicați numai în formele rapid progresive.

6.13.2. Glomerulonefrita din endocardita bacteriană

Endocardita bacteriană (EB) poate fi subacută (cauzată, de obicei, de *Streptococcus viridans*) sau acută (produsă, cel mai frecvent, de *Staphylococcus aureus*). În studii necroptice, GN au fost evidențiate în 25% din cazurile de EB subacută şi 40% din EB acută.

GN din EB este secundară depunerii de complexe imune la nivelul glomerulilor, complexe ce au în componență Ag bacteriene. Anatomo-patologic, se caracterizează prin infiltrate cu neutrofile şi monocite, proliferare endotelială şi mezangială şi depozite granulare de IgG, IgM şi C3 în mezangiu şi pe versantul extern (subepitelial) al capilarelor. Leziunile pot fi focale sau difuze. *Formele focale* se manifestă prin sindrom nefritic acut, cu proteinurie minimă şi insuficiență renală uşoară, neprogresivă, sau anomalii urinare asimptomatice. *Forma difuză* are evoluție mai severă, uneori cu sindrom nefrotic sau insuficiență renală rapid progresivă. Hematuria este întotdeauna microscopică. În ser, C3 şi C4 sunt scăzute (70-90%), uneori apar crioglobuline (tip III).

Diagnosticul EB se bazează pe hemoculturi şi pe evidențierea vegetațiilor valvulare la examenul echocardiografic. Tratamentul implică antibioterapie şi, eventual, protezare valvulară.

6.13.3. Nefropatia asociată cu HIV (HIVAN)

Afectarea renală a fost descrisă ca o complicație a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la câțiva ani după identificarea sindromului

imunodeficitar dobândit (SIDA). Nefropatia asociată cu HIV (HIVAN) a urmat apoi o evoluție epidemică, paralelă cu cea a infecției cu HIV, devenind rapid *una dintre cauzele principale de BCR terminală la tinerii afro-americani*. După introducerea terapiei antiretrovirale, în 1996, incidența HIVAN și a BCR terminale atribuite acesteia s-au stabilizat. În prezent, în SUA sunt raportate aproximativ 800-900 cazuri noi de HIVAN în fiecare an (90% din acestea la populația de culoare).

HIVAN survine, de obicei, la pacienți cu *boală HIV avansată*, cu limfopenie CD4 <200/mm^3. Tipic, se prezintă cu *sindrom nefrotic* și rinichi de dimensiuni mari echografic. Evoluția spontană este relativ rapidă spre BCR terminală.

Patogeneza HIVAN implică *infecția directă cu virusul HIV a podocitelor*.

La examenul anatomo-patologic, rinichii sunt hipertrofiați, palizi și edemațiați. Hipertrofia renală se menține adesea chiar în stadiul de BCR terminală, fiind datorată prezenței numeroșilor microchiști tubulari.

În MO, în faza acută, HIVAN are aspectul unei *GSFS colabante*. Lumenele capilarelor glomerulare sunt obturate ca urmare a hipertrofiei și hiperplaziei podocitelor supraiacente, care au nuclei mari, cu numeroși nucleoli, și citoplasma vacuolată, cu incluziuni hialine. Hipertrofia și hiperplazia podocitară poate fi atât de marcată încât obliterează și spațiul urinar, formând pseudo-crescents. Pe măsură ce leziunile evoluează, glomerulul este comprimat, redus la o sferă compactă, înconjurată de o coroană de podocite hipertrofice, vacuolate. Hialinoza, celulele spumoase și sinechiile lipsesc în faza acută, dar pot apare în fazele avansate, când GSFS colabantă poate evolua spre o GSFS nespecifică.

În IF se observă depozite segmentare sau globale de *IgM, C3* și, mai rar, C1, predominant în segmentele colabate.

La nivel ultrastructural, podocitele prezintă ștergerea pedicelelor, detașări focale și creșterea numărului de organite celulare. În celulele endoteliale se observă *incluziuni tubulo-reticulare* caracteristice, numite și „amprente interferonice". Aceste incluziuni reprezintă un marker al infecției cu HIV (nu al HIVAN), fiind prezente în toate celulele endoteliale și limfocitele din organism; în același timp, ele nu sunt specifice HIV, putând fi întâlnite și în LES, hepatite virale sau alte boli virale.

Leziunile tubulo-interstițiale sunt constante în HIVAN, uneori fiind mai severe decât cele glomerulare. În afară de atrofie tubulară, fibroză interstițială, edem și inflamație, se întâlnesc leziuni tubulare degenerative și regenerative extinse; acestea includ hipertrofia celulelor epiteliale, cu nuclei hipercromatici, nucleoli evidenți, mitoze și apoptoză focală. Tubii sunt dilatați, cu aspect *microchistic*, și conțin cilindri hialini. Interstițiul este infiltrat cu leucocite, în special limfocite T.

Diagnosticul HIVAN impune efectuarea unei biopsii renale, pentru a se exclude alte cauze de afectare renală la pacienții cu HIV, precum NG mediate prin complexe imune (asociate sau nu cu HIV), GSFS idiopatică (frecventă la negri) sau NG induse de medicamente.

Tratamentul HIVAN se bazează pe *terapia antiretrovirală* (TARV). O serie de studii retrospective au arătat că TARV poate încetini progresia HIVAN către BCR terminală. De asemenea, au fost raportate cazuri la care TARV a determinat ameliorări clinice și histologice ale nefropatiei. Ghidurile terapeutice actuale

recomandă inițierea TARV la orice pacient cu HIVAN, indiferent de nivelul CD4. De asemenea, se recomandă tratament adjuvant cu IECA sau ARA2, în absența contraindicațiilor. Corticoterapia poate fi utilă la cazuri rapid progresive sau cu inflamație interstițială intensă.

În stadiul de BCR terminală, hemodializa şi dializa peritoneală sunt opțiuni echivalente, din punctul de vedere al ratei supraviețuirii pacienților. Transplantul renal poate fi luat în considerare la cazuri selecționate la care infecția cu HIV este bine controlată.

6.13.4. Alte glomerulonefrite post-infecţioase

Numeroase *bacterii* au fost identificate la originea unor GN: *streptococi, stafilococi, pneumococ, enterobacteriacee, Neisseria meningitidis, Brucella, Salmonella, Yersinia, Legionella, Leptospira, Treponema pallidum, Rickettsia.* Sediul infecției primare poate fi extrem de variat (ORL, dentar, digestiv, uro-genital etc.). Se întâlnesc mai frecvent la alcoolici şi diabetici. Histologic, se caracterizează prin proliferări endo- sau/şi extracapilare.

De asemenea, au fost descrise GN asociate unor infecții *parazitare* cronice, în special tropicale: *Plasmodium, Schistosoma, Leishmania donovani, Tripanosoma brucei, Echinococcus granulosus* etc. Mecanismele patogenice nu sunt bine cunoscute. Formele histologice sunt GN membrano-proliferative (manifestate prin anomalii urinare asimptomatice sau sindrom nefritic) sau membranoase (de obicei, cu sindrom nefrotic).

Bibliografie selectivă

- Falk R. J., Glassock R. J. Nephrology Self-Assessment Program. Glomerular, vascular and tubulointerstitial diseases. The American Society of Nephrology, 2006; 5(6).
- Hricik D. E., Chung-Park M., Sedor J. R. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1999; 339(13):888-899.
- Majumdar A., Chowdhary S., Ferreira M. A. S., Hammond L. A., et al. Renal pathologic findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1782-1787.
- Pichler R. H., Shankland S. J. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005; 1-20.
- Rodriguez-Iturbe B., Musser J. M. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1855–64.
- Van Velthuysen, Florquin S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(1):55-66.
- Vinen C. S., Oliveira D. B. G. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003; 79:206-213.
- Wyatt C. M., Klotman P. E., D'Agati V. D. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. *Semin Nephrol* 2008; 28(6):513–522.

CAPITOLUL 7

NEFROPATIA DIABETICĂ

7.1. DEFINIŢIE

Nefropatia diabetică (ND) este o complicaţie cronică a diabetului zaharat (DZ), care apare atât în DZ tip 1 cât şi în DZ tip 2, la 20-40% din cazuri şi reprezintă cea mai frecventă cauză a bolii cronice de rinichi.
În rinichiul diabetic există două mari categori de leziuni:

Leziuni specifice diabetului, cunoscute generic sub denumirea de nefropatie diabetică, reprezentate de glomeruloscleroza diabetică, aceasta fiind localizarea microangiopatiei diabetice la nivelul rinichiului:

- glomeruloscleroza nodulară (Kimmelstiel-Wilson) descrisă pentru prima oară în 1930;
- glomeruloscleroza difuză (Fahr-Bell);
- glomeruloscleroza exsudativă (Spühler-Zollinger);

Leziuni nespecifice, similare altor nefropatii, dar cu frecvenţă mai mare şi evoluţie particulară, cum ar fi:

- ateroscleroza renală (macroangiopatia renală diabetică);
- arteriolonefroscleroza renală (nefroangioscleroza);
- infecţiile tractului urinar, care apar de 2 ori mai frecvent la pacientii cu DZ, comparativ cu populaţia generală şi evoluează mai sever, secundar unor cauze favorizante.

Întrucât numeroşi autori asociază noţiunea de ND cu vechea concepţie, se impune tot mai mult adoptarea altei terminologii, cum ar fi aceea de *boală renală diabetică (BRD),* care să includă toate modificările ce apar la nivel renal la un pacient cu DZ.

7.2. INCIDENŢA ŞI PREVALENŢA NEFROPATIEI DIABETICE

Nefropatia diabetică afectează 20-40% din pacienţii cu DZ, indiferent de sex. Numărul pacienţilor cu ND este în continuă creştere, datorită următorilor factori: creşterea duratei medii de viaţă a populaţiei, creşterea prevalenţei DZ, în special a DZ tip 2, creşterea speranţei de viaţă a pacienţilor cu DZ şi includerea în terapii de substituţie a funcţiei renale (TSFR) a pacienţilor cu DZ. În DZ tip 1 incidenţa ND creşte cu durata DZ, atingând 2-3% pe an la 13-20 de ani de evoluţie, iar după 20 de ani incidenţa acesteia scade din nou, rămânând la valori de 0,5% pe an. ND cu proteinurie apare foarte rar la o durată a DZ sub 10 ani. De asemeni, dacă un pacient cu DZ tip 1 nu dezvoltă ND după mai mult de 35 de ani de evoluţie a diabetului, riscul de a mai dezvolta ND este extrem de mic.

Prevalenţa cumulativă a ND clinic manifeste creşte paralel cu durata DZ, astfel: după 15 ani de evoluţie a DZ, 20% din pacienţii cu DZ au ND; după 20 de ani de evoluţie a DZ au ND 25% din pacienţi; după 25 de ani 30%, după 40 de ani au ND 35-40% din pacienţi. Histologic, la microscopia optică, 60% din pacienţii cu DZ prezintă îngroşarea membranei bazale glomerulare şi modificări mezangiale, iar la microscopia electronică 100% din pacienţi prezintă leziuni histologice.

În DZ tip 2 riscul de apariţie al ND este asemănător cu cel al pacienţilor cu DZ tip 1. Aproximativ 3% din pacienţii cu DZ tip 2 prezintă ND clinic manifestă în momentul diagnosticării DZ. Prevalenţa ND în DZ tip 2 este de aproximativ 40%, cu o mare variabilitate a datelor citate de literatură, variabilitate care poate ţine de: moştenirea genetică, stilul de viaţă, etnicitate (anumite grupuri etnice), etc. Pacienţii afro-americani, mexicani-americani, indieni americani şi polinezieni au cel mai mare risc de a dezvolta ND şi prezintă o progresie rapidă a ND către stadiul terminal.

În SUA aproximativ jumătate din pacienţii incluşi în terapii de substituţie a funcţiilor renale au DZ şi boală renală diabetică în stadiul terminal. În Heidelberg (Germania) 50% dintre pacienţii admişi în TSFR în 1995 au avut DZ, iar 90% dintre ei au avut DZ tip 2.

7.3. ISTORIA NATURALĂ A NEFROPATIEI DIABETICE STADIALIZARE

La pacienţii cu DZ tip 1 evoluţia ND este bine definită şi caracterizată prin cinci stadii evolutive, după Mogensen. În DZ tip 2 cursul nefropatiei diabetice este mai puţin elucidat, întrucât de multe ori nu se cunoaşte data exactă a debutului DZ, sau există alţi factori asociaţi DZ, care pot accelera progresia ND, cum ar fi: HTA, vârsta sau rasa. Pacienţii cu ND, în special cei cu DZ tip 2, au risc cardio-vascular foarte crescut şi astfel evoluţia ND poate fi stopată prin moarte prematură de cauză cardiovasculară, înainte de a ajunge in stadiul terminal al bolii şi a beneficia de terapie de substituţie a funcţiei renale. În evoluţia ND se monitorizează următorii parametri: rata excreţiei de albumină (REA), rata filtrării glomerulare (RFG), valorile tensiunii arteriale, modificările anatomo-patologice.

Monitorizând aceşti parametri, Mogensen a descris cinci stadii evolutive ale ND. Această stadializare nu este aplicabilă bolii renale diabetice, care include şi alte tipuri de leziuni renale, şi nu este superpozabilă stadializării bolii cronice de rinichi.

Stadiul I (stadiul modificărilor funcţionale precoce)

În acest stadiu sunt prezente o serie de modificări, reversibile după controlul metabolic. Virtual acest stadiu este prezent la 100% dintre cazurile noi de DZ.

Pacienţii cu DZ tip 1 nu prezintă albuminurie, sau pot prezenta albuminurie crescută, care se normalizează de obicei după echilibrarea metabolică cu insulină, într-un interval de 3-6 luni. REA mai poate creşte tranzitor în perioadele de dezechilibru metabolic, efort fizic crescut, ortostatism prelungit, regim alimentar hiperproteic, etc. În următorii ani excreţia urinară de albumină rămâne normală.

Rata filtrării glomerulare (RFG) este crescută la debutul DZ tip 1 cu 20-50%. RFG se normalizează după săptămâni sau luni de tratament cu insulină, dar rămâne crescută la 25-40% dintre cazuri, la valori peste 150ml/min/1,73m^2. Persistenţa hiperfuncţiei renale are rol predictiv asupra dezvoltării ND la aceşti pacienţi.

Examenul ecografic evidenţiază, de obicei, rinichi măriţi de volum.

Optimizarea controlului metabolic este esenţială în acest stadiu, întrucât modificările pot fi reversibile, stopându-se progresia către stadiile următoare. Valorile TA sunt crescute.

Stadiul II (stadiul modificărilor structurale precoce, stadiul silenţios)

Este prezent la 50% din pacienţi, apare la 1-5 ani de la diagnosticarea DZ şi poate fi reversibil spontan sau prin intervenţie terapeutică. Acest stadiu poate fi diagnosticat numai prin puncţie biopsie renală, care evidenţiază: îngroşarea membranei bazale, a capilarelor glomerulare şi, eventual, expansiune mezangială (absente în stadiul I). Hipertrofia glomerulară poate fi observată, dar nu este obligatorie. REA este în limite normale, dar poate creşte temporar. RFG poate fi normală sau crescută cu 20-50%.

Stadiul III (nefropatia diabetică incipientă)

Apare la 3-15 ani de la diagnosticarea DZ, la 35% dintre pacienţi. Se caracterizează prin valori crescute ale albuminuriei, între 20-200 μg/min sau 30-300 mg/24h. Trebuie subliniat că pentru a depista microalbuminuria vor fi folosite teste speciale, întrucât cele uzuale indică proteinurie negativă. Determinarea microalbuminuriei se face prin tehnica ELISA, prin determinarea radioimunologică (RIA), prin imunoturbidimetrie sau prin imunodifuzia radială Mancini. REA, înafara intervenţiei terapeutice, va creşte cu 20%/an.

RFG este încă normală sau crescută. Aproximativ 80% dintre pacienţii cu microalbuminurie persistentă vor dezvolta nefropatie diabetică (stadiul IV) în

următorii 10 ani. Creşterea REA este legată evident de controlul glicemic şi valorile tensionale. Cu cât microalbuminuria apare mai târziu (>15 ani) cu atât mai lentă va fi progresia ND. TA este normală sau crescută moderat şi creşte cu 3mmHg/an fără tratament.

Leziuni anatomopatologice: se accentuează îngroşarea membranei bazale şi expansiunea mezangială, apar primele obstrucţii glomerulare, însoţite şi agravate de o presiune intraglomerulară crescută. Acest stadiu poate dura mai mulţi ani. Controlul optim al glicemiei şi tratamentul agresiv al HTA pot încetini progresia către stadiul următor.

Stadiul IV (nefropatia diabetică patentă sau nefropatia clinic manifestă)

Apare după 15-25 de ani de la debutul DZ, la 35% dintre pacienţii cu DZ tip 1.

RFG poate fi normală sau scăzută. Apare macroalbuminuria sau proteinuria progresivă de tip glomerular. În contrast cu stadiul microalbuminuric, proteinuria nu mai este selectivă, în afară de albumină se excretă numeroase proteine diferite. Proteinuria nu atinge, de cele mai multe ori, valori nefrotice, care atunci când apar (10% dintre cazuri) indică un prognostic nefavorabil. Valorile TA sunt aproape constant crescute, în absenţa tratamentului antihipertensiv crescând cu 5-7 mmHg/an.

Anatomo-patologic: leziunile din stadiul III devin mai severe, adăugând o creştere a proporţiei de glomeruli închişi, cu hiperfiltrare în glomerulii restanţi. Stadiul IV al ND evoluează în trei substadii: precoce, intermediar şi avansat. În stadiul precoce filtratul glomerular scade de la 130 spre 100 ml/min, iar albuminuria este peste 200μg/zi (>300mg/zi), cu creştere continuă a acesteia. În stadiul intermediar şi avansat, RFG scade la 100-70ml/min, respectiv sub 70ml/min. După intrarea în etapa intermediară a ND, filtratul glomerular scade cu 1ml/min/lună, deci cu aproximativ 12ml/min/an. Progresia ND în acest stadiu poate fi încetinită prin reducerea valorilor tensionale sub 135/85 mmHg. În acest stadiu pot apărea semne ale sindromului nefrotic (edeme); retinopatia diabetică este prezentă la 95% dintre cazuri.

Stadiul V (boala renală cronică terminală)

Apare după 15-35 de ani de evoluţie a DZ tip 1. Dacă perioada de la diagnosticarea DZ pînă la dezvoltarea ND clinic manifeste (stadiul IV) are o mare variabilitate, progresia ulterioară către stadiul uremic (stadiul V) este relativ predictibilă, desfăşurându-se, în medie, în 5-7 ani. Durata evoluţiei acestui stadiu este de ordinul lunilor.

Se caracterizează prin leziuni glomerulare avansate, cu obstrucţie glomerulară aproape totală. RFG scade sub 10ml/min/1,73m^2 şi corespunde stadiului 5 (terminal) al bolii cronice de rinichi. Din cauza distrucţiei nefronilor proteinuria poate să scadă. Excreţia de uree urinară scade sub 10g/24 ore. HTA este constant prezentă. Frecvent la bolnavii nemonitorizaţi ND se poate diagnostica în stadiul uremic. Aproape 100% din pacienţi prezintă retinopatie diabetică avansată, neuropatie

diabetică somatică şi vegetativă, astfel încât tabloul clinic în stadiul uremic este agravat de prezenţa celorlalte complicaţii cronice ale DZ. Deşi la debutul DZ tip 1 toţi pacienţii prezintă ND stadiul 1, numai 30-40% dintre aceştia evoluează până în stadiile IV şi V ale ND. Stoparea progresiei ND se obţine prin: optimizarea controlului metabolic (HbA1c <7%), TA normală (spontan sau sub tratament, de preferat IECA). Absenţa antecedentelor familiale de HTA şi de ND progresivă au un rol favorabil în evoluţia ND.

Evoluţia ND în DZ tip 2 este similară aceleia din DZ tip 1. Totuşi, în DZ tip 2 evoluţia naturală a ND este dificil de evaluat, datorită dificultăţii de a stabili cu certitudine debutul bolii. În prezent există suficiente dovezi pentru susţinerea faptului că riscul de ND este egal în ambele forme de DZ.

7.4. PATOGENEZA

ND este rezultatul interacţiunii a numeroşi factori metabolici şi hemodinamici la nivelul microcirculaţiei renale, având ca substrat un polimorfism genetic de tip poligenic, care generează o susceptibilitate individuală pentru această complicaţie.

7.4.1. Rolul factorilor hemodinamici în patogeneza nefropatiei diabetice

Hipertensiunea arterială sistemică joacă un rol major în apariţia şi progresia ND, predispoziţia genetică la hipertensiune poate determina o susceptibilitate individuală pentru dezvoltarea ND.

Este evocator, pentru rolul hipertensiunii arteriale sistemice în geneza leziunilor glomerulare, exemplul indienilor Pima cu HTA înainte de diagnosticarea diabetului, care constituie un predictor pentru apariţia ND după apariţia diabetului.

Studii prospective efectuate la pacienţi cu tip 1 şi tip 2 de diabet au relevat prevalenţa crescută a HTA, la aproximativ 40% dintre ei, la diagnosticarea bolii şi faptul că aceşti pacienţi normoalbuminurici progresează spre microalbuminurie.

La peste 80% din pacienţii cu DZ tip 2 s-a observat un profil circadian anormal al presiuni arteriale, scăderea cu <10-15% a valorilor presiunii arteriale în cursul nopţii ("non dipper"). Pacienţii "non dipper" care dezvoltă ND au un declin accelerat al RFG. Scăderea complianţei pereţilor arteriali, la pacienţii cu DZ tip 2, determină creşteri ale valorilor presiunii arteriale sistolice şi nivele normale ale presiuni arteriale diastolice. Rezultă o hipertensiune arterială sistolică izolată, care este un puternic predictor ale progresiei bolii şi al riscului cardiovascular.

Creşterea presiunii intraglomerulare este efectul alterării microcirculaţiei glomerulare, ca urmare a intervenţiei unor factori metabolici şi hemodinamici, dintre care cei mai importanţi sunt: sistemul renină-angiotensină (SRA), oxidul nitric (NO) şi stress-ul mecanic.

Activitatea inadecvată, excesivă a sistemului renină-angiotensină la nivel renal se exercită prin intermediul angiotensinei II (AG II), produsă de celulele mezangiale stimulate de hiperglicemie.

Angiotensina II acționează local (renal) legându-se de receptorii variatelor tipuri de celule renale, având ca efect progresia bolii renale, independent de activitatea hemodinamică sistemică, prin:

- depunerea de matrix în celulele mezangiale şi tubulare printr-un mecanism dependent de TGF-β1;
- creşterea permeabilității capilarelor glomerulare pentru proteine;
- vasoconstricția arteriolei eferente, care generează creşterea presiunii intraglomerulare.

Oxidul nitric (NO) rezultă din L-arginină sub acțiunea nitric oxid sintetazelor (NOS), care există în organism sub trei izoforme genetic distincte. La nivel renal, NOS contribuie la reglarea fluxului sanguin renal, la autoreglarea presiunii capilare intraglomerulare şi la modularea activității de feed-back glomerulo-tubular.

Principalele efecte benefice (protectoare) renale ale NO în DZ sunt:

- antagonizarea efectelor angiotensinei II;
- creşterea fluxului capilar;
- inhibarea proliferării mezangiale;
- scăderea permeabilității endoteliale pentru albumină;
- reducerea stress-ului oxidativ în celulele endoteliale.

În DZ experimental, în fazele inițiale, creşte sinteza de NO (creşte izoforma endotelială a NOS), al cărui accentuat efect vasodilatator pare a fi modulat de factorul endotelial vascular de creştere (VEGF). În stadiile mai avansate ale DZ scade producția de NO, determinând o alterare a răspunsului vasodilatator.

Stress-ul mecanic este generat de expansiunea elastică a glomerulului, ca urmare a creşterii presiunii intraglomerulare. Efectul stresului mecanic este activarea celulelor glomerulare endoteliale, mezangiale şi podocitare, care vor produce factori de creştere, citokine, colagen IV şi angiotensină II.

7.4.2. Rolul factorilor metabolici în patogeneza nefropatiei diabetice

7.4.2.1. Hiperglicemia

Prin mecanisme complexe, hiperglicemia poate afecta rinichiul:

- glicozilarea non-enzimatică a proteinelor;
- activarea căii poliolilor;
- acumularea intracelulară crescută de molecule reactive de oxigen (ROS)

Mulți pacienți diabetici nu fac nefropatie diabetică, deşi au un slab control glicemic, ceea ce argumentează faptul că hiperglicemia nu este suficientă pentru producerea ND, dar este necesară.

Glicozilarea non-enzimatică

Glicozilarea rezultă din expunerea grupărilor amino terminale ale proteinelor la concentrații crescute ale glucozei, printr-un lanț de reacții non-enzimatice ireversibile care generează, într-o primă etapă, produşi ai glicozilării precoce (*early glycation end products*), hemoglobină glicozilată şi produşi finali de glicozilare avansată (*advanced glycation end products – AGE*). AGE pot creşte prin

autooxidarea glucozei la glyoxal, formare de produşi amadori şi descompunerea lor în 3-deoxiglucosone şi formarea prin glicoliză de gliceraldehid 3 fosfat, care se descompune în metilglioxal.

AGE se acumulează în glomeruli şi tubii renali doar la pacienţii diabetici, nu şi în rinichii normali sau la pacienţii cu glomerulonefrită fără DZ. La animalele cu diabet, acumularea AGE în rinichi determină în paralel apariţia proteinuriei, proliferarea celulelor mezangiale şi îngroşarea membranei bazale glomerulare. AGE acţionează prin intermediul receptorilor (RAGE), AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3, dar şi pe căi receptor-independente. Receptorii specifici AGE se găsesc în celulele mezangiale, celulele epiteliale glomerulare şi în celulele epiteliului tubular.

În urma interacţiunii AGE – RAGE este activată familia serintreonin kinazelor, protein kinaza C (PKC), care este importantă în transducţia multor semnale extracelulare. Mai sunt activate şi alte căi importante de transcripţie: NF-KB şi protein-kinazele activate mitogen (MAPK). La nivel celular, interacţiunea AGE – RAGE induce sinteza şi eliberarea de citokine (TGF-β1), factorul de creştere derivat plachetar (PDGF), factorul de creştere insulin-like (IGF) şi creşte producţia de colagen (colagen IV), laminină şi fibrinectină.

Activarea căii poliolilor.

Prin calea poliol glucoza este redusă, sub acţiunea aldozo-reductazei la sorbitol. Hiperglicemia generează acumularea de sorbitol la nivelul tubilor renali şi al glomerulilor, determinând scăderea nivelurilor tisulare ale unor componenţi celulari vitali (mioinozitol) şi perturbarea mecanismelor de osmoreglare celulară (creşte osmolaritatea intracelulară). Inhibiţia aldozo-reductazei este asociată cu reducerea activării PKC mediată de glucoză şi a producţiei de TGF-β1 de către celulele mezangiale, ceea ce ilustrează importanţa căii poliol în patogeneza ND. Cu toate acestea, activarea căii poliol nu este un mecanism central în patogeneza ND, ci mai degrabă un epifenomen.

7.4.2.2. Acumularea intracelulară crescută de molecule reactive de oxigen (ROS)

Producţia de ROS şi activarea PKC sunt induse de interacţiunea AGE - RAGE. Blocarea (in vitro) producţiei de ROS la nivelul celulelor endoteliale împiedică activarea PKC indusă de glucoză, formarea de AGE, acumularea de sorbitol şi activarea factorilor de transcripţie (NF-KB). Legătura dintre glicozilare, formarea de ROS şi activarea PKC pare a fi bidirecţională. Producţia de ROS, acumularea lor intracelulară şi stressul oxidativ au un rol major în patogeneza complicaţiilor microvasculare ale DZ dar multe aspecte legate de inhibitorii specifici ai acestei căi şi markerii specifici trebuie clarificate în viitor.

7.4.3. Alţi factori determinanţi ai nefropatiei diabetice

7.4.3.1. Rolul factorilor de creştere, ca mediatori moleculari, în patogeneza ND

- *Factorul de creştere şi transformare β (TGF-β)* face parte dintr-o familie de citokine ubiquitare, care au efecte reglatoare asupra unei varietăţi de procese celulare.

Se cunosc trei izoforme ale TGF-β, TGF-β1, TGF-β2 şi TGF-β3, dar cel mai bine cunoscut şi definit este TGF-β1 care are şi cea mai crescută expresie la nivel renal.

TGF-β1 este secretat sub formă latentă, de precursor, eliberarea şi activarea sa făcându-se sub acţiunea unui modulator, trombospondina-1 prin scindare proteolitică.

TGF-β1 este sintetizat de celulele epiteliului glomerular şi tubular. La nivel renal există ambele tipuri de receptori pentru TGF-β, tipul I şi tipul II, care pot lega toate cele trei izoforme ale TGF-β. Rolul TGF-β1 la nivelul celulelor mezangiale, glomerulare şi a celulelor epiteliului tubular constă în creşterea sintezei de colagen, laminină şi fibronectină, stimulează producţia de inhibitori ai producţiei de metaloproteinaze şi inhibă sinteza de colagenaze (in vitro), conducând la reducerea degradării matricei extracelulare şi acumularea (creşterea) ei în timp. Aceste efecte celulare îi conferă TGF-β1 proprietăţi prosclerotice importante şi numeroase studii au evidenţiat rolul său important în glomeruloscleroza diabetică.

Expresia crescută a TGF-β1 la nivelul celulelor renale este indusă de hiperglicemie, ROS, AGE, stress-ul mecanic, angiotensina II, lipide şi este suprareglată de expresia receptorului tip II a TGF-β. La animalele diabetice, expresia receptorilor tip II a TGF-β este crescută la nivel renal, sugerând un răspuns exagerat al rinichiului la TGF-β, iar in vitro răspunsul celulelor mezangiale la TGF-β1 este crescut. TGF-β1 are rol important în interacţiunea dintre căile metabolică şi hemodinamică, ca mediator al căii finale comune principale ce conduce la scleroza din ND.

- *Hormonul de creştere (GH) şi factorul de creştere insulin-like*

Hormonul de creştere de origine hipofizară şi familia celor şase factori de creştere insulin-like constituie un sistem implicat în patogeneza anomaliilor precoce din ND, hiperfiltrarea glomerulară şi hipertrofia renală. Efectele renale ale GH, creşterea fluxului plasmatic renal (FPR) şi a GFR, sunt mediate de IGF-1. În DZ recent, concentraţia plasmatică şi renală a IGF-1 este crescută iar nivelurile renale sunt mult crescute faţă de cele plasmatice, deoarece celulele mezangiale produc IGF-1 printr-un mecanism paracrin, independent de GH. IGF-1 acţionează prin intermediul receptorilor IGF-1 ce au expresie la nivelul celulelor mezangiale, stimulând producţia şi acumularea matricei extracelulare şi transportul glucozei, contribuind la patogeneza ND.

- *Factorul de creştere al ţestului conjunctiv (CTGF)*

CTGF este o citokină a cărei expresie crescută la nivelul celulelor mezangiale este indusă de hiperglicemie, stress-ul mecanic şi TGF-β1. CTGF stimulează producţia matricei extracelulare şi procesul de fibroză, având rol important în patogeneza ND.

- *Factorul de creştere vascular-endotelial (VEGF)*

VEGF este o citokină cunoscută ca factor de permeabilitate vasculară care are expresie în celulele epiteliale glomerulare, tubii distali şi tubii colectori iar receptorii sunt localizaţi în endoteliul vascular. În stadiile precoce ale ND, expresia receptorilor VEGF în rinichi este crescută. Producţia crecută de VEGF în diabet

este indusă de hiperglicemie, stress-ul mecanic, angiotensina II, TGF-β1. VEGF creşte permeabilitatea membranei bazale glomerulare pentru proteine şi stimulează producţia de colagen a celulelor mezangiale (hipertrofie mezangială) contribuind la apariţia glomerulosclerozei.

7.4.3.2. Rolul factorilor de transducţie în patogeneza nefropatiei diabetice

- *Proteinkinaza C (PKC)*

Este o familie de serintreonin kinaze care are 11 izoforme cu rol important în transducţia intracelulară a semnelor hormonale ale mediatorilor lipidici şi citokinelor.

PKC este activată de diacilglicerol (DAG), a cărui concentraţie intracelulară este crescută prin sinteza de novo în DZ, având ca substrat hiperglicemia. PKC activată la nivel tisular, inclusiv în glomeruli, reglează permeabilitatea vasculară, contractilitatea, proliferarea celulară, sinteza membranei bazale, prin mecanisme de transducţie intracelulară a semnalelor hormonale şi ale citokinelor. PKC este un mediator al VEGF, TGF-β1, angiotensină II şi activarea sa excesivă la nivel renal, conduce la creşterea sintezei de colagen IV, proliferare mezangială. Tratamentul cu inhibitori specifici ai PKC-β previne creşterea matricei extracelulare şi diminuă hiperfiltrarea glomerulară, conducând la scăderea albuminuriei la şobolanul diabetic.

- *Protein kinaze activate – mitogen (MAPK)*

MAPK reprezintă o familie a cărei componentă principală este kinaza p38 (p38) care structural este legată de căile de transducţie a semnalelor extracelulare către nucleii celulelor. Activarea MAPK are loc prin fosforilare la treonină şi tirozină, dar poate fi activată şi de TGF-β1, printr-un mecanism dependent de PKC. În acelaşi timp, MAPK activată, mediază acţiunea TGF-β1 de inducere a producţiei de fibronectină.

La nivelul celulelor mezangiale MAPK induce producţia excesivă a matricei extracelulare şi pare a fi un mediator cheie al sclerozei glomerulare.

7.4.3.3. Rolul factorilor de transcripţie în patogeneza nefropatiei diabetice

- *Factorul nuclear – kB (NF-kB) - de transcripţie* este compus din două unităţi, p50 şi p60 şi are un rol esenţial în răspunsul genetic timpuriu prin promovarea transcripţiei diferitelor molecule aderente la celule şi citokine. Inducţia NF-kB este PKC–dependentă la nivelul celulelor endoteliale, unde hiperglicemia reglează producţia de ROS, iar activarea NF-kB are loc printr-un mecanism RAGE – dependent.

Rolul NF-kB în patogeneza ND nu este elucidat, dar se pare că este implicat în procesul de fibroză.

- *Activator protein-1 (AP-1)*

AP-1 este un factor de transcripţie complex, care rezultă din combinarea a două proteine c-fos şi c-jun. În DZ, AP-1 se găseşte la nivel glomerular şi are un rol important în producţia şi depunerea în exces a matricei extracelulare, verigă importantă în patogeneza ND.

7.4.4. Susceptibilitatea genetică pentru nefropatia diabetică

- *Factori familiali şi genetici implicaţi în apariţia ND*

Apariţia ND, după mulţi ani de evoluţie a DZ, doar la aproximativ 40% dintre pacienţii diabetici a sugerat ideea că pe lângă factorii metabolici şi hemodinamici, în iniţierea şi progresia ND există o predispoziţie genetică. Agregarea familială a ND în DZ tip 1 a fost evidenţiată de studii importante, cum este DCCT, şi s-a constatat, de asemenea, importanţa HTA familiale în predispoziţia pentru ND. Pe fondul predispoziţiei genetice, interacţionează numeroşi factori în apariţia ND, dar natura genetică a susceptibilităţii pentru ND rămâne încă necunoscută. În DZ tip 2, agregarea familială a ND a fost bine studiată în familiile indienilor Pima, iar rezultatele au arătat că rata DZ tip 2 este foarte crescută şi de asemenea, incidenţa ND este crescută. Predispoziţia familială pentru ND la două generaţii de indieni Pima cu DZ tip 2 a fost bine documentată, dar agregarea familială singură nu este suficientă pentru a dovedi predispozitia genetică. La populaţia caucaziană cu DZ de tip 2 a fost bine studiat şi demonstrat caracterul ereditar al ratei excreţiei de albumină şi agregarea familială a hipertensiunii arteriale şi a bolii cardiovasculare la pacienţii cu proteinurie.

Rezultatele şi observaţiile multor studii au condus la ideea implicării unor gene în susceptibilitatea pentru ND. Polimorfismul genelor sistemului renină-angiotensină a fost bine studiat şi au fost descrise şi asociate cu apariţia ND: polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei 1, a genei angiotensinogenului şi a genei receptorilor tip 1 ai angiotensinei 2. Au mai fost implicate în apariţia nefropatiei diabetice şi alte gene, cum ar fi: gena nitric oxid sintetazei endoteliale (eNOS), polimorfismul din interiorul genei insulinei, cele două alele ale receptorului interleukinei–1 (IL-1), gena transportorului eritrocitar de sodiu/litiu, gena sitemului de transport natriu/hidrogen, gena aldolaz reductazei, genele sitemului HLA, genele apolipoproteinei E, genele heparan sulfatului, genele proteinelor podocitare, gena proteinei G.

7.5. SCREENING PENTRU DEPISTAREA NEFROPATIEI DIABETICE

Microalbuminuria – definiţie: microalbuminuria este definită ca fiind cantitatea de albumină eliminată prin urină, care nu poate fi detectată prin metode clasice.

Microalbuminuria persistentă este privită astăzi ca fiind primul marker al alterării funcţiei renale la pacienţii cu DZ tip 1 (nefropatia diabetică incipientă - NDI). La pacienţii cu DZ tip 2, care sunt hipertensivi într-un procent crescut, diagnosticul NDI este dificil, căci microalbuminuria poate fi un marker al bolii macrovasculare generalizate. Astfel, în DZ tip 2 microalbuminuria indică un risc crescut nu numai pentru afecţiuni renale, dar şi pentru afecţiuni cardio-vasculare.

Exprimarea valorilor microalbuminuriei: depinde de modul de colectare al urinii şi/sau de unităţile utilizate pentru exprimarea ei cantitativă (vezi tabelul 1).

Tabelul 1. Clasificarea albuminuriei: normo, micro, macroalbuminurie.

	Normo	Micro	Macro
1. Rata excreției de albumină (mg/24 ore)	<30	30-300	>300
2. Rata excreției de albumină (μg/min)*	<20	20-200	>200
3. Concentrația albuminei (mg/l, la o diureză de 1 500 ml)	<20	20-200	>200
4a. Raportul albumină/creatinină (mg/g creatinină)			
- bărbați	<20	20-200	>200
- femei	<30	30-300	>300
4b. Raportul albumină/creatinină (mg/mmol creatinină)			
- bărbați	<2,5	2,5-25	>25
- femei	<3,5	3,5-35	>35

*Este necesară ingerarea unei cantități normale de lichide

Factori ce influențează albuminuria (vezi tabelul 2).
Întrucât microalbuminuria este variabilă, sunt necesare dozări repetate ale acesteia, pentru a se stabili existența microalbuminuriei persistente. Albuminuria tranzitorie, care dispare după înlăturarea cauzei acesteia, trebuie totdeauna exclusă.

Tabelul 2. Factori ce influențează excreția urinară de albumină.

Afecțiune	Acțiune asupra albuminei
• Infecțiile urinare	Creștere
• DZ dezechilibrat	
• Efortul fizic crescut	
• Valorile tensionale crescute	
• Insuficiența cardiacă	
• Infecțiile acute febrile sau alte afecțiuni acute	
• Intervențiile chirurgicale, anestezia	
• Menstruația	
• Secrețiile vaginale	
• Administrarea de aminoacizi dibazici, gentamicină, doze crescute de insulină	
• Consumul foarte scăzut de lichide	
• Fumatul	
• Tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene	Scădere
• Tratamentul cu IECA	

Care pacienți trebuie supuși screening-ului?
- Pacienții cu diabet zaharat tip 1 după vârsta de 13 ani şi dacă au DZ cu o vechime mai mare de 5 ani. Studiile epidemiologice au demonstrat că foarte rar apare ND înainte de pubertate sau sub 5 ani de la debutul DZ
- La pacienții cu DZ tip 2 încă de la diagnosticare.

Metode de dozare a microalbuminuriei

Pentru depistarea microalbuminuriei se utilizează tehnici de depistare sau de screening semicantitative şi tehnici de dozare cantitativă.

Tehnici rapide utilizate în screening

- *Micral test II* (grup Roche), în USA Chemstrip Micral. Este o metodă de evaluare semicantitativă a albuminuriei. Bandeletele conţin o scară de reactivi imunologici (anticorpi marcaţi cu enzime). Ele se introduc în urină până la zona marcată, timp de 5 secunde pentru a capta suficient lichid pentru cromatografie. După 1 minut se compară culoarea din zona cu reactivi cu scala de culori de pe flacon, pentru negativ, 20, 50 şi 100mg/l. Este considerată a fi cea mai sensibilă metodă. Specificitatea metodei este de 71-93%.
- *Albustix* (Bayer Diagnostics), are o eroare relativ crescută pentru rezultate fals negative.
- *Micro-Bumintest* (Trademark of Bayer AG, Germany). Reactivul este conţinut într-o tabletă, împreună cu un indicator de culoare. Se pune o picătură de urină pe tableta test. Culoarea acesteia se schimbă de la galben (negativ) la albastru-verde (urme, +, ++, +++). Indică valori ale albuminei peste 15-30 mg/l. specificitatea variază între 35-95%, şi depide de compoziţia şi pH-ul urinei.
- *Rapitex – Albumin* (Trademark of Behringwerke AG, Germany).
- *Albusure* (Trademark of Cambridge Life Science, UK).

Teste de dozare cantitativă a microalbuminuriei. Există metode extrem de sensibile, cum ar fi:

- *ELISA, RIA* sunt tehnici foarte sensibile dar şi foarte costisitoare, necesită o aparatură sofisticată;
- *Imunonefelometria şi imunoturbidimetria* pot oferi rezultate în 30-60 minute;
- *Imunodifuzia radială* permite citirea rezultatelor după 24 de ore.

7.6. DIAGNOSTICUL NEFROPATIEI DIABETICE

7.6.1. Diagnosticul clinic al nefropatiei diabetice

Riscul de a dezvolta ND este mai mare la pacienţii care au rude cu DZ tip 1 sau tip 2, cu complicaţii renale. De asemeni, istoricul familial de HTA esenţială sau de boli cardiovasculare ar creşte riscul complicaţilor renale. Fumatul, HTA, dislipidemia, sunt factori ce favorizeaza apariţia şi grăbesc progresia ND. Nefropatia diabetică necesită depistare activă, întrucât poate evolua silenţios, uneori chiar până la stadiul uremic.

Prezenţa valorilor tensionale crescute, a edemelor, cu existenţa concomitentă a altor leziuni microangiopatice, cum ar fi retinopatia diabetică, sugerează existenţa

nefropatiei diabetice. Odată cu apariția microalbuminuriei, tensiunea arterială începe să crească, dar inițial rămâne în limite normale. Când apare macroalbuminuria, 60-70% dintre pacienți au HTA, iar odată cu apariția retenției azotate, practic toți pacienții au HTA. La pacienții cu DZ tip 2, HTA este prezentă, în momentul diagnosticării (>70%), la majoritatea pacienților, fiind de 1,5-3 ori mai frecventă decât la persoanele fară DZ.

Atât HTA sistolică, cât și diastolică accelerează marcat progresia ND, impunând un management antihipertensiv agresiv, care să încetinească scăderea ratei filtrării glomerulare. La pacienții cu DZ tip 1 și tip 2 este necesară monitorizarea valorilor tensionale timp de 24 de ore (ABPM), pentru a depista pacienții la care valorile TA sistolice și diastolice nu scad în cursul nopții "non dipper". „Non dipper" se definește ca o reducere relativă a TA nocturne cu mai puțin de 10% față de valoarea zilei, atât pentru TA sistolică cât și pentru cea diastolică. Numeroase studii au arătat că „non dipper" este asociat cu creșterea nivelului albuminei excretate în urina de 24 de ore, în ambele tipuri de DZ. Aproape 80-90% din pacienții cu macroalbuminurie prezintă acest fenomen, în timp ce el a fost detectat numai la 30-50% dintre pacienții cu excreție normală de albumină. Poulsen și col. au demonstrat că "non dipper" se asociază cu manifestări de retinopatie la pacienții cu DZ tip 1 normoalbuminurici.

Bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de deces, atât la pacienții cu DZ tip1, cât și la pacienții cu DZ tip 2. Deosebirea între cele două tipuri de diabet constă în faptul că în timp ce în DZ tip 2 afecțiunile cardiovasculare pot preceda debutul DZ, ele însoțindu-se foarte frecvent de microalbuminurie, în afara oricărei leziuni renale, în DZ tip 1 incidența bolilor cardiovasculare crește rapid, odată cu apariția proteinuriei. Datorită unor factori încă necunoscuți, incidența cardiopatiei ischemice începe să crească la foarte scurt timp după dezvoltarea macroproteinuriei, în DZ tip 1. În timp ce microalbuminuria prezice macroalbuminuria la 80% dintre pacienții cu DZ tip 1, numai 20% dintre pacienții microalbuminurici cu DZ tip 2 vor progresa catre nefropatie clinic manifestă. Studii bioptice renale, ale unor pacienți cu microalbuminurie și DZ tip 2 au aratat că numai 30% au modificări glomerulare tipice pentru ND, în timp ce 30% au modificări renale nespecifice, iar restul au structură renală normală. La majoritatea pacienților cu DZ tip 2 microalbuminuria este marker-ul disfuncției endoteliale și reprezintă un predictor puternic pentru mortalitatea cardiovasculară în DZ tip 2.

Tulburările de ritm sunt mai frecvente la pacienții cu ND și pot cauza adeseori moarte subită. Printre cauzele ce duc la aceste tulburări se numără: alungirea intervalului QT (în neuropatia diabetică, frecvent asociată), tratamentele cu diuretice, IECA (ce pot induce tulburări electrolitice), alterările celulelor miocardice, hipoglicemiile severe ce pot apărea după instalarea retenției azotate, antidiabeticele orale, cum ar fi sulfonilureicele, cu proprietăți de blocare a canalelor ATP ș.a.

Scăderea apetitului, sughițul, greața, vărsăturile pot fi semne ale uremiei, dar pot fi și manifestări ale *neuropatiei vegetative*, care adeseori agravează evoluția nefropatiei diabetice. Creșterea numărului de *hipoglicemii nejustificate*, scăderea necesarului de insulină la pacienții tratați cu insulină impun explorarea renală la pacienții diabetici.

Prezența concomitentă a simptomelor şi semnelor celorlalte complicații microvasculare, cum ar fi retinopatia diabetică şi neuropatia diabetică, susțin diagnosticul de ND. Pirart a propus termenul de „diabetic triopathy", pentru a prezenta global cele trei complicații microvasculare mai importante ale DZ. Legăturile dintre aceste complicații sunt totuşi mai complicate. În timp ce virtual toți pacienții cu nefropatie au retinopatie, în forma ei proliferativă, aproximativ o treime din pacienții cu leziuni de retinopatie proliferativă nu au microalbuminurie. La pacienții cu DZ tip 1 retinopatia diabetică este prezentă la 85-99% din cazurile cu proteinurie persistentă, şi numai la 47-63% dintre cazurile cu DZ tip 2, sugerând că aproximativ 30% dintre pacienții cu DZ tip 2 au proteinurie de altă cauză decât afectarea renală diabetică. O consecință practică ar fi aceea că la pacienții cu proteinurie fără retinopatie diabetică este necesară biopsia renală, pentru a se stabili etiologia afecțiunii renale. Sindromul nefrotic se poate însoți sau nu de edeme şi este asociat cu HTA, retinopatie diabetică, neuropatie diabetică. Nu există o relație între aspectul histologic şi tabloul clinic. Diagnosticul precoce al nefropatiei diabetice încă din stadiile preclinice precum şi diagnosticul stadial al acesteia impun efectuarea unor explorări paraclinice.

7.6.2. Explorări paraclinice în nefropatia diabetică

7.6.2.1. Explorarea funcției renale

- *Rata filtrării glomerulare (RFG).*

RFG este corect evaluată prin clearance-ul la inulină. Se mai poate folosi clearance-ul EDTA marcat cu crom radioactiv (^{51}Cr-EDTA) şi clearance-ul la creatinină. Valorile normale oscilează între 105 – 115 ml/min/1,73m^2. Clearance-ul la creatinina endogenă supraestimează RFG comparativ cu cea determinată prin clearance-ul la inulină. RFG este valoroasă doar dacă se execută în dinamică, corelată cu prezența microalbuminuriei. Valorile RFG sunt influențate de gradul echilibrului metabolic. Creşterea RFG cu peste 30% față de valorile normale la debutul DZ, cu menținerea crescută a valorilor şi după echilibrarea metabolică este un element predictiv de dezvoltare a microalbuminuriei. La bolnavii cu ND, în absența tratamentului antihipertensiv, RFG scade în medie cu 10 ml/min /an.

Ureea, creatinina şi *acidul uric* sunt normale inițial şi cresc pe măsură ce ND evoluează. *Acidul uric* poate fi crescut izolat în caz de hiperuricemie. Declinul funcției renale poate fi accelerat şi de alte cauze, cum ar fi: infecții urinare cu necroză papilară, stază urinară din cauza neuropatiei autonome, folosirea unor substanțe de contrast pentru diverse explorări, insuficiență cardiacă congestivă, HTA necontrolată, reacții adverse la IECA, antiinflamatorii, deshidratarea ce poate să apară după tratamentul intempestiv cu diuretice, sau după vărsăturile repetate din gastropatia diabetică sau după diaree prelungită, în cadrul neuropatiei autonome.

7.6.2.2. Eliminarea urinară de proteine

Albuminuria este cel mai precoce şi mai sensibil semn al nefropatiei diabetice, constituind în acelaşi timp un factor predictiv pentru instalarea insuficienței renale

şi afectarea cardio-vasculară. Valorile normale ale albuminuriei sunt sub 20μg/min sau sub 30mg/zi. Proteinuria este de origine glomerulară, $ß_2$ microglobulina, care este de origine tubulară fiind absentă. La baza producerii proteinuriei stau patru factori principali:

- Creşterea permeabilităţii membranei bazale glomerulare, prin modificarea structurii acesteia, indusă de diabet.
- Reducerea încărcării anionice a peretelui capilar.
- Creşterea presiunii de filtrare glomerulară determinată de angiotensina II, renină, catecolamine.
- Mărimea moleculelor proteice.

Microalbuminuria se defineşte prin valori ale albuminuriei de 20-200μg/min sau de 30-300mg/zi. Se discută tot mai des necesitatea reevaluării valorilor normale, sub cele actuale.

Macroalbuminuria se defineşte prin valori ale albuminei ce depăşesc 200μg/min şi 300mg/zi. Pentru a preciza existenţa microalbuminuriei sunt necesare cel puţin două probe pozitive din trei, efectuate în interval de 6 săptămâni - 6 luni. Trebuie semnalat totuşi că microalbuminuria mai poate să apară în situaţii ca: dezechilibru metabolic important, exerciţii fizice, insuficienţă cardiacă, HTA, ortostatism prelungit, infecţii urinare etc.

Apariţia microalbuminuriei se corelează strâns cu gradul leziunilor renale care sunt reversibile în acest stadiu. Optimizarea controlului metabolic şi tensional pot însă întârzia progresia nefropatiei diabetice.

Microalbuminuria este element predictiv pentru apariţia proteinuriei clinice. La aproximativ 30% dintre pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 albuminuria poate avea o altă cauză (infecţii ale tractului urinar, insuficienţă cardiacă, nefropatie glomerulară, HTA esenţială).

Proteinuria clinică depăşeşte 0,5g/zi şi se poate doza prin tehnicile clasice de determinare a proteinelor urinare. Din momentul apariţiei macroalbuminuriei funcţia renală se degradează progresiv, procesul fiind ireversibil. Echilibrarea optimă metabolică nu mai poate încetini progresia nefropatiei diabetice, acest efect obţinându-se numai prin controlul valorilor tensionale. Consumul excesiv de proteine şi valorile tensionale crescute agravează leziunile renale. Odată cu apariţia proteinuriei creşte riscul apariţiei retinopatiei diabetice proliferante şi a mortalităţii cardiovasculare. Proteinuria poate atinge uneori valori de 5-10 grame/24 de ore, cu sau fără edeme, cu modificările corespunzătoare ale lipidelor şi proteinelor. În aceste situaţii tabloul de sindrom nefrotic domină tabloul clinic.

7.6.2.3. Raportul albumină/creatinină urinară (RACU) este un criteriu de estimare a ratei excreţiei de albumină, apărut datorită dificultăţii în a evalua corect diureza. Are avantajul că se poate efectua oricând în cursul zilei. Un raport albumină/ creatinină $< 2,5$mg/mmol la bărbaţi şi $< 3,5$mg/mmol la femei este normal. Se recomandă repetarea anuală a acestui raport. Un raport albumină/creatinină $\geq 2,5$mg/mmol la bărbaţi şi $\geq 3,5$mg/mmol la femei impune repetarea lui în următoarele 6 luni de 2 ori, pentru confirmarea microalbuminuriei persistente.

7.6.2.4. Examenul sumar de urină.
Proteinuria se însoţeşte de hematurie şi cilindrurie minime, în schimb leucocituria este frecventă. Glicozuria este în general scăzută raportat la glicemie, datorită creşterii pragului renal la glucoză peste valorile normale. De aceea la bolnavii cu nefropatie diabetică glicozuria nu mai este un marker al controlului metabolic, neputând fi luată în calcul la stabilirea tratamentului antihiperglicemic.

7.6.2.5. Uroculturi repetate
Prezenţa infecţiei urinare la un pacient cu proteinurie impune tratamentul infecţiei şi repetarea proteinuriei, care poate diminua sau poate să dispară.

7.6.2.6. Hemoleucograma
Anemia se instalează odată cu scăderea RFG sub 60 ml/min/1,73m^2. Date relativ recente arată că anemia poate să preceadă instalarea insuficienţei renale. Leucocitele pot fi crescute în caz de infecţii urinare.

7.6.2.7. Electroforeza poate fi modificată, mai ales atunci când apar semnele sindromului nefrotic: scad albuminele, cresc α_2 şi beta globulinele. Gama globulinele pot fi normale sau uşor crescute.

7.6.2.8. VSH este constant crescută.

7.6.2.9. Glicemia
Frecvent pot să apară, în boala cronica de rinichi, aflată în stadii avansate (4,5), în afara DZ, valori glicemice crescute (pseudodiabetul uremic), cauzate de:
- scăderea sensibilităţii ţesuturilor periferice la insulină;
- blocarea acţiunii insulinei în periferie de către toxinele uremice, cu normalizarea toleranţei la glucoză după începerea dializei.

Hipoglicemia apare frecvent, la bolnavii cu DZ trataţi cu insulină, odată cu instalarea ND, impunând scăderea progresivă a dozelor de insulină, până la întreruperea acesteia, în stadiul 5.

7.6.2.10. Determinarea lipidelor sanguine
În diabetul zaharat de tip 1 apar modificări lipidice caracteristice numai în perioadele de dezechilibru metabolic: hipertrigliceridemie, hiper VLDL, scăderea HDL-colesterolului. Insulinoterapia activează LP-lipaza şi ameliorează aceste modificări.

În diabetul zaharat de tip 2 însă există frecvent dislipidemie, numită dislipidemie aterogenă, neameliorată de echilibrarea metabolică. Caracteristică este creşterea trigliceridelor, scăderea HDL-colesterolului, creşterea LDL mici şi dense, care se oxidează şi glicozilează, favorizând aterogeneza. Concomitent creşte apolipoproteina B serică totală, fiecare dintre aceste particule având rol aterogen independent. Când DZ este dezechilibrat apare hiperchilomicronemie, creşterea AGL, post prandial în special.

7.6.2.11. Examinarea fundului de ochi, angiofluorografie, pentru diagnosticarea RD.

7.6.2.12. Aprecierea funcţiei sistemului nervos autonom: hipotensiune ortostatică, tahicardie rezistentă la manevrele vagale, cistopatie diabetică (ecografie pentru vezica urinară).

7.6.2.13. ECG de repaus şi de efort, coronarografie, ecocardiografie pentru depistarea anomaliilor regionale ale contractilităţii, *ventriculografie izotopică.*

7.6.2.14. Explorarea circulaţiei cerebrale şi periferice.

7.6.2.15. Examenul ecografic evidenţiază nefromegalie la pacienţii cu ND, sau rinichi subdimensionaţi, inegali, cu contur boselat, datorită coexistenţei pielonefritei cronice, alături de leziunile specifice diabetului zaharat.

7.6.2.16. Modificări anatomopatologice în nefropatia diabetică

- *Modificări macroscopice ale rinichiului diabetic:* în ND rinichii sunt măriţi de volum, nu numai în faza de debut a bolii, ci şi în stadii mai avansate. Nefromegalia (mărirea globală a rinichiului) apare precoce, atât în DZ experimental, cât şi în DZ la om. Cei mai mulţi pacienţi cu DZ de tip 1 au rinichii mari în momentul diagnosticării. Mărirea de volum este dată în principal de combinaţia dintre hipertrofia tubulară, hiperplazia şi expansiunea interstiţială şi reprezintă, probabil, un răspuns la creşterea filtrării de lichide şi glucoză şi reabsorbţia lor activă. Stenoza aterosclerotică a arterelor renale a fost descrisă, mai ales la pacienţii cu DZ de tip 2. Suprafaţa rămâne netedă mult timp, uneori prezintă granulaţii fine, spre deosebire de rinichiul cu arterioscleroză nediabetică, care este mai mic decât în mod normal şi prezintă o granularitate evidentă. Conturul renal boselat indică prezenţa concomitentă a pielonefritei cronice. În unele situaţii (în special în DZ tip 2), stenoza concomitentă a arterei renale, boala vasculară difuză, sau infecţiile de tract urinar superior pot contribui la reducerea volumului renal. Mărimea rinichilor este normală sau crescută la 50% dintre pacienţii cu DZ şi insuficienţă renală.
- *Modificări microscopice în rinichiul diabetic*

În cea mai mare parte modificările patologice ale rinichiului diabetic sunt similare în DZ tip 1 şi DZ tip 2. Glomerulopatia diabetică se caracterizează în principal prin îngroşarea membranei bazale glomerulare şi creşterea volumului mezangial. Îngroşarea membranei bazale poate fi detectată în primii doi ani de la diagnosticarea DZ şi până la 10 ani majoritatea pacienţilor prezintă o creştere progresivă a îngroşării membranei bazale. Expansiunea mezangiului se corelează strâns cu declinul funcţiei renale şi dezvoltarea proteinuriei. Expansiunea mezangiului se datorează atât creşterii producţiei cât şi scăderii degradării proteinelor din matricea extracelulară, cum ar fi colagenul de tip I şi IV, laminina şi fibronectina. Spre deosebire de îngroşarea membranei bazale, care apare precoce, mezangiul poate fi normal şi după 25 de ani de boală, dar el este afectat totdeuna

odată cu apariţia nefropatiei clinic manifeste.

În microscopia optică şi electronică se descriu următoarele leziuni:

• *Leziuni glomerulare:*

- *Leziunile nodulare* – descrise de Kimmelstiel Wilson, au fost considerate mult timp ca fiind caracteristice nefropatiei diabetice. Mecanismele de formare a acestor noduli nu sunt elucidate. Se incriminează atât procesele de mezangioliză focală cât şi cele de necroză fibrinoidă. Se caracterizează prin apariţia de noduli hialini acelulari, cu aspect fibrilar. Nodulii sunt bine demarcaţi, eozinofili, localizaţi în regiunile centrale ale lobulilor glomerulari. Microscopia electronică şi studiile în imunofluorescenţă aduc elemente distincte în nefropatia diabetică. Este general acceptat că nodulii nu sunt prezenţi în absenţa leziunilor difuze, şi apar numai după o lungă perioadă de evoluţie a bolii (aproximativ 14 ani). Nodulii Kimmelstiel Wilson nu sunt totdeauna prezenţi în nefropatia diabetică. Prevalenţa lor variază considerabil, între 12-55%.

- *Leziunile difuze glomerulare* (Bell şi Fahr) par să fie cele mai obişnuite leziuni din ND. Are loc acumularea de material PAS pozitiv în pereţii capilarelor glomerulare, care devin mai groşi. Principala modificare o constituie îngroşarea membranei bazale, care poate atinge 5000-8000Å. Ele apar prin creşterea ariei mezangiale şi îngroşarea peretelui capilar, cu extinderea matricei mezangiale, incluzând capilarele. În stadiile iniţiale este dificil de a distinge expansiunea mezangială minoră de modificările care apar odată cu îmbătrânirea sau altă patologie glomerulară. În cazuri mai severe, peretele capilar îngroşat şi expansiunea mezangială conduc la îngustare capilară şi eventual hialinizare completă. Fibroza periglomerulară este adeseori prezentă în stadiile avansate. Aceste leziuni nu sunt specifice, ele mai apar şi la persoanele fără diabet: vârstnici, hipertensivi.

- *Leziunile exsudative* (Spühler şi Zollinger) nu sunt specifice. Ele conţin proteine diverse şi adeseori material lipidic. Există leziuni similare în multe alte afecţiuni renale. Aceste leziuni sunt intens eozinofile. În funcţie de formă şi localizare au fost descrise: dopurile fibrinoide (fibrin cap), picăturile capsulare (capsular drops) şi hialinoza arteriolară (arteriolar hialinosis). Dopurile de fibrină au formă semilunară, sunt localizate în glomeruli, la nivelul peretelui capilar, între membrana bazală şi endoteliu (Heptinstall 1983). Picăturile capsulare sunt situate pe versantul intern al capsulei Bowman, proeminând spre spaţiul urinar, între celulele epiteliale şi membrana bazală.

Hialinoza arterială poate fi prima modificare detectabilă de către microscopul optic în rinichiul diabetic. Materialele hialine se observă atât în arteriolele aferente glomerulare, cât şi în cele eferente, depozitele fiind localizate subintimal în principal, cu extindere în grosimea mediei, adeseori producând înlocuirea întregului perete. Studiile experimentale au demonstrat că aceste modificări pot fi induse prin creşterea glucozei în ambient, a factorilor de creştere, cum ar fi TGF-β, a prostanoizilor, cum ar fi tromboxanul, şi a produşilor finali ai glicozilării avansate. Îngroşarea membranei bazale capilare este o altă modificare evidentă care apare în glomerulopatia diabetică. Pacienţii cu proteinurie tind să aibă membrane mai groase. Scleroza sau ocluzia

glomerulară globală cauzată de expansiunea mezangiului sau ischemia secundară blocării arteriolelor aferente, duc la reducerea filtrării glomerulare. Blocarea arteriolară poate conduce la o situație comparabilă cu cea din retinopatia diabetică cu destabilizarea peretelui vascular și apariția vaselor de neoformație.

• *Modificări interstițiale și tubulare:*

Asemănător altor tipuri de boală renală progresivă, în DZ apar o varietate de modificări nespecifice: acumularea de glicogen în celulele tubulare ale regiunii corticomedulare (Armeni - Ebstein); fibroză interstițială, ce crește paralel cu creșterea valorilor tensionale și expansiunea mezangiului (Maner et al, 1992). Leziunile tubulo-interstițiale sunt un factor important în evoluția ND și un predictor al disfuncției renale. Modificările patologice includ: îngroșarea membranei bazale tubulare, atrofie tubulară, fibroză interstițială și arterioscleroză. Aceste leziuni apar strâns corelate cu leziunile glomerulare. Membrana bazală tubulară are aceeași compoziție și structură ca membrana bazală glomerulară, dar este de două ori mai groasă. Pacienții diabetici dezvoltă îngroșarea membranei bazale tubulare, de aproximativ două până la trei ori mai mare decât valoarea ei la nediabetici.

• *Leziuni arteriale și arteriolare:*

La nivelul arterelor interlobulare și arcuate se pot depista leziuni de arterioscleroză, mai marcate în DZ comparativ cu alte afecțiuni. Leziunile arteriosclerotice afectează mai frecvent arteriolele aferente și eferente, antrenând formarea de depozite hialine subendoteliale, PAS pozitive.

În 2006, experți din 16 universități internaționale au alcătuit o echipă cu scopul de a descoperi o metodă eficientă în clasificarea nefropatiei diabetice de tip 1 sau 2. Obiectivul lor era acela de a diferenția leziunile asociate după severitatea prognosticului într-o manieră standardizată care să poată fi aplicată cu ușurință în practica clinică în toată lumea. Ei au separat DN in 4 clase (de la cea mai puțin severă până la cea foarte severă) în funcție de rezultatele găsite la biopsie:

• **Clasa I**: îngroșarea MBG; la microscopul optic materialul biopsiat arată modificări ușoare, nespecifice. În acest stadiu nu avem mezangiu expansionat, nu există noduli în matrix-ul mezangial (leziuni Kimmelstiel-Wilson) sau glomeruloscleroza a mai mult de 50% din glomeruli.

• **Clasa II**: mezangiu expansionat ușor (IIa) sau sever (IIb), în acest stadiu fiind cuprinse leziunile bioptice care nu se încadreaza în cls III sau IV.

• **Clasa III**: scleroza nodulară (leziuni Kimmelstiel-Wilson) – cel puțin 1 leziune K-W, dar nu mai mult de 50% glomeruloscleroză.

• **Clasa IV**: glomeruloscleroza diabetică avansată, > 50% glomeruloscleroză despre care se știe că este provocată de ND.

Indicaţiile biopsiei renale la pacienţi cu diabet zaharat:

Deşi la majoritatea pacienţilor diabetici nu este necesară biopsia renală pentru a diagnostica nefropatia diabetică, la anumite categorii biopsia este indicată:

- *Absenţa retinopatiei.* Retinopatia este aproape invariabil prezentă la pacienţii cu proteinurie de origine diabetică;
- *Hematuria macroscopică* ar putea sugera o boală renală non diabetică;
- *Durata* diabetului zaharat tip 1 sub 10 ani, la debutul proteinuriei;
- Evidenţe clinice sau biochimice ale unei *perturbări multisistemice*;
- *Degradarea rapidă a funcţiei renale* şi instalarea bruscă a unui sindrom nefrotic;
- *Retenţie azotată*, în absenţa proteinuriei.

7.7. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Când lipsesc elementele caracteristice nefropatiei diabetice (retinopatia diabetică asociată, nefromegalia, calcificările vasculare difuze) sau evoluţia clinică este particulară, se face diagnostic diferenţial cu orice altă nefropatie primară sau secundară, al căror diagnostic este facilitat de contextul clinic.

7.8. EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Fară intervenţie terapeutică şi dacă nu se asociază factori agravanţi, evoluţia este cea prezentată la istoria naturală a nefropatiei diabetice. Odată instalată ND în stadiul terminal, prognosticul este mai sever comparativ cu cel al pacienţilor cu BCR în stadiul terminal non-diabetici, indiferent de metoda de substituţie a funcţiilor renale utilizată: la 10 ani supravieţuiesc 10% dintre bolnavii hemodializaţi, supravieţuire rară in dializa peritoneală şi 20-25% la bolnavii transplantaţi. De aceea, se impune ca încă de la depistarea DZ, să se trateze agresiv toţi factorii de risc ce ar putea duce la apariţia ND sau i-ar putea accelera progresia.

7.9. PREVENŢIA ŞI TRATAMENTUL NEFROPATIEI DIABETICE

Pacientul diabetic cu microalbuminurie şi proteinurie prezintă foarte frecvent şi alte complicaţii cronice ale DZ. De aceea astfel de pacienţi vor fi abordaţi holistic, cu screening regulat şi tratament al celorlalte complicaţii ale DZ sau boli asociate.

7.9.1. Prevenţia primară

Se adreseaza oricărui pacient cu DZ normoalbuminurie la risc şi include modalităţi terapeutice specifice. Două tipuri de strategii s-au dovedit eficiente: optimizarea controlului glicemic şi controlul valorilor presiunii arteriale.

7.9.1.1. Optimizarea controlului glicemic

Mai multe trialuri importante din ultimii 10 ani au dovedit clar efectul important al controlului glicemic în prevenirea apariției ND la pacienții cu DZ tip 1 și tip 2 .

În *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*, intensificarea terapiei la pacienții cu DZ tip 1 a determinat reducerea apariției microalbuminuriei cu 39% și cu 54% riscul evoluției spre macroproteinurie (*overt diabetic nephropathy*). Studiul DCCT evidențiază faptul că sunt necesare și alte modalități adiționale de tratament pentru a reduce sau a evita apariția nefropatiei diabetice.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) efectuat pe un grup de peste 4000 de pacienți cu DZ tip 2 timp de 15 ani, valoarea HbA1c la grupul cu tratament intensiv a fost cu 0,9% mai scăzută, comparativ cu lotul de control, pe perioada studiului, ceea ce a condus la o scădere semnificativă a riscului apariției microalbuminuriei cu 24% după 9 ani de tratament intensiv și cu 33% după 12 ani. Nu s-a observat nicio diferență cu privire la tipul de tratament utilizat, antidiabetice orale sau insulină.

Preter Ax and Diamicron N moddified release Controlled Evaluation (ADVANCE) evaluează rolul controlului metabolic în prevenirea microalbuminuriei la 11140 pacienți cu DZ 2. Scăderea HbA1c sub 6,5% reduce incidența microalbuminuriei cu 9% și afectarea funcției renale cu 21%; deasemenea sunt prevenite și complicațiile microvasculare.

7.9.1.2. Controlul presiunii arteriale

În stadiul incipient al ND, hipertensiunea intraglomerulară este factorul principal care determină creșterea ratei de excreție a albuminei (apariția microalbuminuriei) și declinul ratei filtrării glomerulare (RFG). Hipertensiunea intraglomerulară se datorează în primul rând creșterii rezistenței vasculare postglomerulare (vasoconstricția arteriolelor eferente) și în al doilea rând creșterii valorilor presiunii arteriale sistemice și a fluxului plasmatic renal. Reducerea rezistenței vasculare postglomerulare și a valorilor presiunii arteriale sistemice determină scăderea REA și încetinește declinul RFG cu 5-6ml/min./an la pacienții diabetici hipertensivi. REA este un marker fidel al renoprotecției exercitate de terapia antihipertensivă, existând o corespondență între valorile presiunii arteriale și REA, chiar la valori normale ale presiunii arteriale. *Valorile țintă ale presiunii arteriale* sunt sub 130/85mmHg pentru toți pacienții diabetici, optime pentru pacienții tineri sub 120/70-75mmHg iar pentru pacienții vârstnici sub 125-130/80-85mmHg. IECA scad suficient presiunea intraglomerulară și au efect benefic renoprotector similar blocantelor canalelor de calciu și β-blocantelor selective.

Studii intervenționale de prevenție primară

Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) – MicroHOPE substudy. Acest substudiu a luat în considerare 3577 dintre pacienții studiului HOPE: pe cei cu DZ, antecedente cardiovasculare, dar fără nefropatie. Aceștia au primit *ramipril* ori placebo. Ramiprilul a prevenit evenimentele cardiovasculare și, de asemenea, a

redus riscul dezvoltării ND cu 25%, dovedind astfel capacităţi cardio şi renoprotectoare.

Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Study (ABCD). Efectul *controlului intensiv al TA* (comparativ cu controlul moderat) asupra incidenţei şi progresiei complicaţiilor DZ 2 a fost evaluat la 470 pacienţi cu DZ şi HTA, trataţi cu *enalapril* sau cu *nisoldipină*. Controlul intensiv al TA, cu oricare dintre cele două medicamente, a prevenit apariţia ND incipiente şi manifeste.

Japan Multicenter Investigation of atihypertensive treatment for Nephropathy in Diabetics (J-MIND) arată că tratamentul cu enalapril la pacienţii cu DZ normoalbuminurici reduce mai mult incidenţa apariţiei microalbuminuriei faţă de tratamentul cu nifedipin.

Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial (BENEDICT) efectuat pe 1204 pacienţi cu DZ 2, aflaţi în tratament cu: trandolapril, verapamil, trandolapril + verapamil şi placebo, remarcă după 3,6 ani de urmărire apariţia microalbuminuriei în proporţii de: 5,7% la pacienţii trataţi cu combinaţia trandolapril + verapamil, 6% la cei trataţi cu trandolapril, 11,9% la cei trataţi cu verapamil şi 10% la cei cu placebo. IECA au un efect protectiv pentru dezvoltarea microalbuminuriei, independent de scăderea TA sistolice şi diastolice; tratamentul cu blocante ale canalelor de calciu nondihidropiridinice are un efect asemănător cu placebo.

În sinteză, este esenţială instituirea terapiei precoce de reducere a valorilor presiunii arteriale la toţi pacienţii diabetici hipertensivi normoalbuminurici şi terapia renoprotectoare la pacienţii diabetici, cu risc crescut, normotensivi şi normoalbuminurici.

7.9.2. Prevenţia secundară

Cuprinde tratamentul administrat pacienţilor cu DZ tip 1 şi tip 2 pentru modificarea mai multor factori de risc şi markeri ai progresiei de la microalbuminurie (nefropatie incipientă) la macroalbuminurie (ND clinic manifestă): rata excreţiei urinare a albuminei, controlul glicemic (HbA1c), hipertensiunea arterială, dislipidemia, obezitatea.

7.9.2.1. Optimizarea controlului glicemic, alături de terapia antihipertensivă, este un obiectiv crucial în prevenţia secundară a nefropatiei diabetice:

La valori ale HbA1c mai mari de 7,5% se impune intensificarea terapiei hipoglicemiante, îndeosebi a insulinoterapiei, până la obţinerea unor valori ale glicemiei cât mai apropiate de normal, cu tot riscul episoadelor hipoglicemice (uneori severe).

Importante studii prospective au dovedit efectele benefice ale unui bun control glicemic asupra RFG şi a REA, atât la pacienţii cu DZ tip 1 cât şi la pacienţii cu DZ tip 2.

Rezultatele *studiilor Steno 1 şi 2* sunt concludente în acest sens:

- la lotul de pacienţi cu DZ tip 1 cu insulinoterapie convenţională, declinul RFG a fost cu 3,7ml/min/an iar progresia microalbuminuriei la macroalbuminurie

(nefropatie clinic manifestă) a fost de 100%;

- la lotul de pacienți ce a beneficiat de intensificarea terapiei cu insulină, declinul RFG a fost de 1ml/min/an, iar progresia nefropatiei a fost de numai 22%.

Studiul DCCT confirmă reducerea riscului progresiei ND incipiente la nefropatie clinic manifestă cu 54% în urma intensificării insulinoterapiei şi a obținerii unei valori a HbA1c < 7.5%.

Efectele îmbunătățirii controlului glicemic la pacienții cu DZ tip 2 au fost dovedite de *UKPDS*, care a evidențiat o reducere a riscului de progresie a microalbuminuriei la macroalbuminurie cu 25% în condițiile asocierii la terapia hipoglicemiantă a terapiei antihipertensive.

7.9.2.2. Tratamentul dislipidemiei, la valori ale trigliceridelor de peste 150mg/dl şi ale LDL–col. de peste 100mg/dl, cu inhibitori ai HMG–CoA reductazei, are efecte renoprotectoare evidente şi reprezintă un obiectiv important al prevenției secundare.

7.9.2.3. Reducerea greutăţii corporale prin exerciții fizice, îndeosebi pentru pacienții cu DZ tip 2 este un alt obiectiv, atât al prevenției primare, cât şi al celei secundare.

7.9.2.4. Fumatul este de asemenea un factor de risc pentru progresia ND şi creşte de 2-3 ori mortalitatea cardiovasculară, impunându-se stoparea sa.

7.9.2.5. Reducerea aportului dietetic de sodiu, în special la pacienții cu DZ tip 2, care asociază frecvent HTA, este necesară chiar în stadiul incipient al nefropatiei.

7.9.2.6. Restricţia de proteine *sub 0,8g/kgc/zi,* la pacienții diabetici cu microalbuminurie determină o reducere a RFG şi a REA independente de valorile presiunii arteriale şi nivelurile glicemiei.

Este necesară o *educație specifică* dietetică pentru un consum de 0,8g/kgc/zi de proteine, dar acest aport este dificil de menținut timp îndelungat de către pacienții diabetici.

7.9.2.7. Tratamentul HTA

Numeroase studii efectuate la pacienții diabetici cu ND incipientă au dovedit efectul benefic de reducere a microalbuminuriei şi a declinului RFG la valori ale presiunii arteriale sub 130/70mmHg.

Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study (IRMA). Acest studiu a cuprins 590 pacienți cu DZ tip 2, HTA şi MA, la care s-a urmărit efectul nefroprotector al *irbesartanului*. Tratamentul cu acest ARB a redus rata de progresie către macroalbuminurie (ND manifestă).

Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT). A comparat efectul *irbesartanului* cu amlodipina şi cu placebo la 1715 pacienți cu DZ tip 2, HTA şi ND manifestă. Deşi controlul TA a fost similar la toate cele 3 grupe de pacienți, la grupul cu irbesartan riscul de progresie a nefropatiei, de BRCT şi mortalitatea au fost cu 20%

mai mici decât la grupul placebo şi cu 23% mai mici decât la grupul cu amlodipină.

Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study (RENAAL). Studiul a cuprins 1513 pacienţi, trataţi fie cu *losartan*, fie cu placebo, pe lângă alte tratamente antihipertensive convenţionale. Losartanul a scăzut riscul de dublare a creatininemiei cu 25% şi riscul de BRCT cu 28%, dar nu a influenţat rata mortalităţii.

MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan Study (MARVAL). Au fost incluşi în acest studiu 352 pacienţi cu DZ tip 2 şi MA, normo- sau hipertensivi, la care au fost comparate efectele *valsartanului* şi ale amlodipinei. În 6 luni, valsartanul a redus rata EUA mai mult decât amlodipina, acest efect fiind independent de cel de scădere a TA.

Diabetics Exposed to Telmisartan And enalaprIL (DETAIL) demonstrează că tratamentul cu ARB (telmisartan) are un efect nefroprotector similar cu cel al IECA (enalapril) la pacienţii cu DZ 2 şi micro sau macroalbuminurie.

Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) demonstrează că albuminuria scade semnificativ în urma tratamentului combinat cu candesartan şi lisinopril, faţă de monoterapia cu ARB sau IECA.

La pacienţii diabetici cu ND şi HTA se recomandă ca primă optiune terapeutică antihipertensivă IECA, atât pentru efectul antiproteinuric cât şi pentru efectul de reducere a declinului RFG (datorat scăderii valorilor presiunii arteriale). Blocanţi ai canalelor de calciu dihidropiridinici, cu acţiune prelungită (felodipina, amlodipina) au efecte similare IECA în ceea ce priveşte reducerea RFG la pacienţii diabetici hipertensivi cu microalbuminurie şi întârzie apariţia macroalbuminuriei la pacienţii normotensivi cu diabet tip 1 şi microalbuminurie persistentă. Aceste efecte justifică administrarea dihidropiridinelor în asociere cu IECA sau ca primă optiune terapeutică atunci când există contraindicaţie pentru IECA. Mogensen a sugerat că progresia microalbuminuriei la macroalbuminurie este mai lentă la pacienţii cu DZ tip 2 comparativ cu DZ tip 1. Toate studiile prospective au dovedit însă că rata progresiei microalbuminuriei la macroalbuminurie este cuprinsă între 4% şi 9% pe an şi este aceiaşi pentru pacienţii cu DZ tip 1 şi tip 2.

7.9.3. Prevenţia terţiară

Cuprinde tratamentul nefropatiei diabetice clinic manifestă, pentru a preveni sau întârzia apariţia ND în stadiul terminal (uremic). Factorii de risc importanţi pentru declinul progresiv al RFG în ND sunt: HTA, proteinuria şi glicemia necontrolată, în timp ce aportul proteic pare a juca un rol minor.

Reducerea valorilor TA creşte speranţa de viaţă şi calitatea vieţii pacienţilor diabetici cu ND, prin reducerea declinului funcţiei renale şi întârzierea progresiei ND. La pacienţii cu DZ tip 1 şi ND, declicul RFG este cu aproximativ 10ml/min/an iar scăderea valorilor TA poate reduce la jumătate scăderea RFG (aproximativ 5ml/min/an). Chiar dacă apariţia ND in stadiul terminal nu poate fi adesea prevenită, necesitatea terapiei de substituţie a funcţiilor renale (hemodializa, dializa peritoneală) poate fi considerabil întârziată, comparativ cu evoluţia naturală a

nefropatiei diabetice. Înainte de începerea terapiei antihipertensive se recomandă evaluarea complicațiilor cardiovasculare ale pacientului cu DZ, în special ischemia miocardică silențioasă, sindromul de ischemie cronică periferică și stenoza de arteră carotidă (eco – Doppler). Terapia antihipertensivă se adresează în aceeași măsură pacienților cu DZ tip 1 și tip 2 chiar dacă istoria naturală diferă la cele două categorii de pacienți și „scorul de comorbiditate" este diferit, iar incidența mai mare a DZ tip 2 determină o morbiditate crescută prin ND față de DZ tip 1. Apariția ND clinic manifestă are loc după o evoluție îndelungată a DZ tip 1, în general peste 15 ani, în timp ce în DZ tip 2, HTA primară și complicațiile aterosclerotice sistemice (inclusiv renale) pot sa fie prezente încă din momentul diagnosticării diabetului. Numeroase studii au evaluat efectele diverselor clase de antihipertensive și eficacitatea lor la pacienții diabetici cu ND atât în monoterapie cât și în diverse combinații. Majoritatea studiilor recomandă ca primă alegere pentru terapia antihipertensivă la pacienții diabetici cu ND inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), ale căror efecte antiproteinurice au fost bine documentate. De asemenea, efectele cardioprotectoare ale IECA constituie un puternic argument pentru utilizarea lor ca prim agent terapeutic la această categorie de pacienți cu risc înalt cardiovascular. Aproximativ 60% dintre pacienții diabetici hipertensivi cu ND necesită asocierea la IECA a unui blocant al canalelor de calciu, dihidropiridină cu acțiune prelungită (amlodipină, felodipină) și a unui diuretic de ansă (furosemid, torasemid) în doză moderată. Pentru atingerea valorilor țină ale presiunii arteriale este, uneori, necesară asocierea unui β- blocant selectiv sau a unui vasodilatator (hidralazină). Pentru a obține maximum de beneficiu terapeutic și a amâna progresia ND către stadiul terminal, cât de mult timp posibil, este esențial ca terapia antihipertensivă cu IECA să fie inițiată în stadiile incipiente ale nefropatiei și să fie agresivă, pentru a atinge valoarea țintă a presiunii arteriale, care asigură maximum de renoprotecție și cardioprotecție a pacienților.

- *Optimizarea controlului glicemic:* studii riguroase prospective efectuate la pacienții cu DZ tip 1 și tip 2 și ND, au arătat că un bun control glicemic (glicemie cât mai aproape de normal) este capabil să prevină sau să întârzie progresia ND catre stadiul terminal. Nu a fost însă evidențiat un nivel-prag glicemic pentru progresia ND. Intensificarea terapiei cu insulină pentru obținerea unui bun control glicemic, la pacienții cu ND clinic manifestă este greu de realizat, deoarece crește riscul hipoglicemiilor severe (timpul de acțiune al insulinei crește). Odată cu progresia ND, controlul glicemic devine mai puțin important cu privire la efectul asupra nefropatiei înseși. Cu toate acestea, rezultatele indică în prezent că un bun control glicemic (HbA1c<7%) trebuie să fie obiectivul țintă pentru pacienții diabetici cu nefropatie avansată. În stadiile avansate ale ND, intensificarea tratamentului multifactorial este absolut necesară, deoarece progresia nefropatiei este determinată de factori multipli.
- *Tratamentul dislipidemiei* se impune atunci când LDL-C este peste 100mg/dl iar trigliceridele peste 150mg/dl.
- *Reducerea aportului proteic* la pacienții diabetici cu nefropatie diabetică este

controversată şi are importanţă mai redusă pentru progresia nefropatiei. În practica clinică este greu de realizat o dietă hipoproteică la pacienţii diabetici, datorită complianţei reduse a acestora şi riscului crescut pentru apariţia malnutriţiei protein - calorice. În baza dovezilor evidente ale EDPG (European Diabetes Policy Group) se recomandă în prezent o restricţie proteică de 0,8g/Kg/zi dar nu sub 0,7g/Kg/zi, pentru pacienţii cu ND şi o rată crescută a excreţiei urinare de albumină.

- *Educaţia dietetică specifică* este necesară pentru un aport proteic de 0,8g/Kg/zi, deoarece este dificil pentru pacienţii cu ND să menţină o dietă hipoproteică pentru o perioadă lungă de timp.
- *Prevenirea şi tratarea complicaţiilor cardiovasculare*

Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară sunt de 3-4 ori mai mari la diabetici decât la non-diabetici. Nefropatia diabetică se asociază cu creşterea considerabilă a riscului cardiovascular la subiecţii diabetici. BRC majorează enorm acest risc, astfel încât numeroşi pacienţi, în special cu DZ 2, decedează înainte de a ajunge în stadiul de dializă. Printre cei ce supravieţuiesc, mulţi suferă un accident coronarian ori cerebro-vascular, care le compromite, adesea definitiv, şansele de transplant şi le reduce dramatic speranţa de viaţă. Mortalitatea post-infarct miocardic este mai mare la diabetici decât la non-diabetici. Pacienţii diabetici suferă mai frecvent stop cardiac în timpul dializei şi moarte subită inter-dialitic. Impactul bolii coronariene este amplificat, fără îndoială, de coexistenţa frecventă a insuficienţei cardiace, a HVS, a alterării inervaţiei simpatice miocardice şi a afectării microvasculare coronariene.

Prevenirea complicaţiilor cardiovasculare poate fi ameliorată prin: îmbunătăţirea calităţii *controlului glicemic*, tratamentul *anemiei* cu eritropoietină, controlul *dislipidemiei*, tratamentul cu *IECA* şi cu *beta-blocante*.

Controlul dislipidemiei. La pacienţii cu DZ 2, *LDL-colesterolul trebuie să fie < 100 mg/dl*, indiferent de prezenţa sau absenţa cardiopatiei ischemice. Spre deosebire de DZ 1, în DZ 2 controlul glicemic nu duce la normalizarea profilului lipidic, probabil din cauză că dislipidemia reprezintă un element legat de sindromul metabolic (de insulinorezistenţă). Tratamentul cu *statine* devine astfel unul din mijloacele uzuale de profilaxie primară şi secundară a bolii coronariene. Efectul favorabil al statinelor pare legat, cel puţin în parte, de ameliorarea disfuncţiei endoteliale. Beneficiul statinelor la pacienţii cu BCRT (inclusiv diabetici) este încă în curs de evaluare, îndoielile fiind legate de profilul lipidic particular (predominanţa hipertrigliceridemiei) şi de asocierea unor factori de risc aterogen neconvenţionali la această populaţie. Hipertrigliceridemia ar fi, *a priori*, o bună indicaţie pentru terapia cu fibraţi. La diabetici, s-a dovedit că gemfibrozilul reduce incidenţa evenimentelor cardiovasculare cu 20%, iar fenofibratul diminuă progresia leziunilor coronariene. Totuşi, fibraţii sunt mai puţin agreaţi la pacienţii cu BCR, din cauza riscului crescut de rabdomioliză, mai ales pentru agenţii cu excreţie parţial renală. Nu se recomandă asocierea de statine cu fibraţi. Pe lângă *riscul cardiovascular* recunoscut, dislipidemia pare să contribuie şi la *progresia ND* (informaţiile în acest sens sunt încă limitate). O metaanaliză a 13 studii (cuprinzând 362 pacienţi, din care 253 diabetici) a arătat că statinele scad proteinuria şi prezervă RFG la pacienţii cu IRC, efecte care sunt parţial independente de efectul hipocolesterolemiant.

- *Terapia de substituție a funcțiilor renale la pacienții cu diabet zaharat si ND:*

Particularitățile dializei la pacientul diabetic

Hemodializa

Abordul vascular trebuie realizat cu 3-6 luni înainte de data probabilă a inițierii dializei, sau la un $Cl_{cr} \sim 20\text{-}25$ *ml/min*. Este recomandabil un studiu prealabil al vaselor membrelor superioare prin echo-doppler. Ateroscleroza periclitează fluxul la nivelul fistulei AV, dar predispune și la fenomen de „furt", cu ischemie și gangrene digitale.

Hipotensiunea în cursul ședinței de dializă este favorizată de neuropatia autonomă și de o ultrafiltrare agresivă. Ea poate împiedica adesea atingerea „greutății uscate" și predispune, de asemenea, la ischemie miocardică, aritmii, agravarea retinopatiei, ischemie mezenterică.

Hipoglicemia în cursul ședinței de dializă poate fi prevenită prin utilizarea unui dializat cu glucoză 1-2 g/l.

Retinopatia: riscul tratamentului cu anticoagulante este redus dacă se folosesc heparine fracționate.

Ischemia arterială periferică: variațiile importante ale volemiei și urmărirea prea riguroasă a atingerii greutății uscate pot agrava arteriopatia periferică. Incidența amputațiilor la diabeticii dializați este de cca. 20%.

Malnutriția: un control glicemic prost favorizează neoglucogeneza și catabolismul muscular. Gastropareza și diareea motorie pot agrava malnutriția, ca și dializa insuficientă.

Supraviețuirea în HD a pacienților cu DZ 2 s-a ameliorat mult în ultimii ani (în Germania, supraviețuirea la 5 ani a crescut de la 10% în 1997, la 30% în 2002).

Dializa peritoneală

Proporția de pacienți diabetici cu IRCT tratați prin DP este foarte variabilă de la o țară la alta, ceea ce arată că selecția modalității de TSR depinde nu numai de considerații medicale, ci și de ordin logistic și financiar. Există *a priori* câteva motive serioase pentru a alege *DPCA ca TSFR inițială la pacienții diabetici*:

- la diabeticii uremici, vasele antebrațului sunt adesea sclerozate, astfel încât crearea *FAV nu este posibilă*, iar cateterele venoase nu sunt satisfăcătoare pe termen lung, din cauza fluxului sangvin redus și a riscului de infecție;
- DP oferă posibilitatea unei *UF lente și susținute*, fără fluctuații rapide ale volemiei și electrolitemiei, fiind avantajoasă pentru controlul TA și prevenirea insuficienței cardiace.

Problemele puse de abordul peritoneal și riscul de peritonită nu sunt mai frecvente la diabetici decât la non-diabetici.

În urmă cu câțiva ani s-a sugerat că la pacienții cu DP s-ar putea obține un mai bun control glicemic, prin *adăugarea insulinei în pungile de dializă*: insulina difuzează rapid prin membrana peritoneală și ajunge direct la ficat pe cale „fiziologică", portală; de aici ar rezulta o stabilitate a necesităților de insulină și o reducere a dozelor față de calea subcutanată. Din păcate, această metodă se lovește de multe probleme practice: dozele efective sunt incerte, din cauză că insulina se fixează pe

suprafaţa pungilor şi a tubulaturii de DP şi că, în plus, ea poate fi degradată de insulinazele din peritoneu. Mai mult, absorbţia insulinei din cavitatea peritoneală este foarte variabilă de la un individ la altul. În sfârşit, nu există dovezi clare că această metodă permite un control mai bun al glicemiei ori al dislipidemiei. În consecinţă, majoritatea nefrologilor nu o mai folosesc. Folosirea *soluţiilor de DP cu polimeri de glucoză* izoosmolare permite obţinerea unei ultrafiltrări satisfăcătoare şi evitarea folosirii soluţiilor de glucoză hiperosmolare, sursă de hiperglicemie şi hiperlipidemie. Malnutriţia este frecventă la diabeticii cu DP, din cauza gastroparezei, a pierderilor de proteine în dializat şi a absorbţiei peritoneale a glucozei, sursă de anorexie.

Transplantul renal

Aproximativ 1/3 dintre pacienţii care primesc anual o grefă renală în SUA sunt diabetici.

Transplantul renal este tratamentul de elecţie al IRCT la pacientul diabetic, combinat eventual cu transplantul pancreatic în cazul DZ 1. Este unanim recunoscut că transplantul renal conferă pacientului diabetic uremic prognosticul cel mai bun. Deşi supravieţuirea pacienţilor cu transplant renal diabetici este inferioară faţă de a celor non-diabetici, creşterea speranţei de viaţă oferite de transplantul renal faţă de dializă este mult mai mare pentru diabetici decât pentru non-diabetici, din cauză că supravieţuirea în dializă a diabeticilor este cu mult mai redusă. Transplantul renal conferă o *supravieţuire a pacienţilor diabetici semnificativ superioară dializei*: 80% la 5 ani şi 75% la 10 ani, faţă de 62% şi, respectiv, 38%, esenţialmente prin *reducerea mortalităţii cardiovasculare*. Speranţa de viaţă a pacienţilor diabetici este în medie 8 ani în HD şi 19 ani cu RTX.

Actualmente, majoritatea pacienţilor diabetici care primesc o grefă renală sunt DZ 1, deşi la pacienţii cu DZ 2 atent selecţionaţi care au primit transplant renal s-au constatat rate impresionante de supravieţuire a grefei şi a pacientului. Pre-transplant se impune de rutină o *coronarografie*, precum şi un examen *echo-doppler (şi eventual angiografic) al arterelor pelvine* – pentru a se evita conectarea unei grefe renale la o arteră iliacă stenotică, ceea ce ar duce la creşterea riscului de ischemie periferică şi de amputaţie.

Transplantul simultan rinichi + pancreas permite obţinerea euglicemiei, fără a mai necesita insulinoterapie. Previne recidiva ND pe rinichiul transplantat. Încetineşte evoluţia neuropatiei, dar nu pare să influenţeze leziunile deja instalate de retinopatie şi de macroangiopatie. Pacienţii cu transplant dublu, rinichi-pancreas, au o supravieţuire la 10 ani de 80%, superioară celor cu transplant renal izolat de la donator viu (70%) sau, mai ales, cadaveric (50%). Din aceste motive, transplantul R+P este *metoda de elecţie la pacienţii cu DZ 1*, care îndeplinesc criteriile de selecţie. Aceste criterii sunt: vârsta < 55 ani, RFG < 40 ml/min (în SUA) sau < 20 ml/min (în Europa), absenţa fumatului actual, a obezităţii morbide, a bolilor cardiovasculare etc. De remarcat tendinţa de transplantare cât mai precoce, chiar preemptivă, dat fiind că prognosticul grefei este invers proporţional cu timpul de aşteptare în HD.

Transplantul succesiv de rinichi, urmat de pancreas este o strategie alternativă în cazul pacienților care au un donator viu de rinichi: se transplantează rinichiul de la donatorul viu și ulterior, după ce funcția renală se va fi stabilizat, se transplantează pancreasul de la un donator cadaveric. Ca procedură de transplant, actualmente se preferă *drenajul enteric al pancreasului*. Drenajul vezical a fost progresiv abandonat, din cauza iritației mucoasei, a dezvoltării stricturilor, a pierderilor de bicarbonat cu acidoză metabolică, a infecțiilor urinare recurente și a pancreatitei de reflux. După transplant se normalizează progresiv: toleranța la glucoză (dacă grefa pancreatică nu este lezată ischemic sau imunologic), activitatea lipoprotein-lipazei și profilul lipidic, turn-overul proteic dependent de insulină.

Rejetul afectează de obicei simultan rinichiul și pancreasul, rejetul acut izolat al pancreasului fiind rar. De aceea, de regulă, se monitorizează doar grefa renală, iar funcția renală este folosită și ca un marker-surogat al rejetului pancreatic. Dacă este necesar, grefa pancreatică poate fi urmărită prin echografie duplex. Biopsia de grefă pancreatică este folositoare pentru a se deosebi pancreatita grefei de leziunile imune. Rejetul pancreasului răspunde slab la corticoterapie. Tratamentul său trebuie să includă întotdeauna Ac-anti celulă T.

Protocolul standard de imunosupresie este, în prezent, în majoritatea centrelor din lume, bazat pe tacrolimus și MMF, combinație ce permite oprirea corticoterapiei după primul an la aproape ¾ dintre pacienți. Rata de rejet la 1 an la pacienții rămași pe tacrolimus + MMF este de 20%.

Transplantul de celule insulare. Până în 2002 s-au efectuat în întreaga lume 439 de astfel de transplante (majoritatea în 8 centre). Supraviețuirea pacienților a fost de 79%. O proporție de 14% din pacienți nu au mai necesitat insulinoterapie, dar o secreție decelabilă de peptid C a fost evidențiată la 45%. Secreția intraportală de insulină, chiar minoră, este importantă, deoarece poate normaliza producția hepatică de glucoză.

Noi direcții de cercetare actuale sunt: transplantul de celule stem insulare, transplantul de celule insulare încapsulate, xenotransplantul insular și terapia genică insulinică.

7.9.4. Tratamentul celorlalte complicații și boli asociate nefropatiei diabetice, *presupune:*

- Supravegherea permanentă a fundului de ochi, cu aplicarea tratamentului lasser în timp util;
- Depistarea neuropatiei vegetative, în special a cistopatiei diabetice, cu stabilirea unor ore de urinat, cu exercitarea unei presiuni abdominale pentru a se îndepărta rezidiul;
- Depistarea și trtamentul susținut al infecțiilor urinare;
- Tratament cu aspirină, doze mici (75-100mg/zi), ca antiagregant plachetar, pentru a preveni complicațiile vasculare sau evenimentele acute. Depistarea clinică sau prin investigații a diverselor complicații macrovasculare, cu instituirea

tratamentului medical sau chirurgical adecvat;
- Tratamentul piciorului diabetic etc.

7.9.5. Speranţe terapeutice în nefropatia diabetică

Noi tratamente propuse pentru ameliorarea prognosticului renal la pacienţii cu DZ

Sistemul RAA este implicat în progresia HTA şi a afectării renale în DZ. Cascada clasică este iniţiată de renina locală sau cea aflată în circulaţie, care va converti angiotensinogenul în AT I. Aceasta este convertită în AT II prin acţiunea ECA. Un omolog ECA, ECA2, poate transforma AT I sau AT II în angiotensină - (1-7), un peptid ce antagonizează AT II, determinînd vasodilataţie şi scăderea proliferării celulare (Ingelfinger 2009).

Implicarea sistemului RAA în fiziopatologia ND a fost demonstrată prin studii efectuate pe animale şi pe oameni, arătând în acelaşi timp efectele benefice ale tratamentului cu IECA sau ARB asupra proteinuriei şi progresiei nefropatiei diabetice avansate. Totuşi studii subsecvente, cum ar fi studiul RASS demonstrează că administrarea de IECA sau ARB la pacienţii cu DZ care nu prezintă albuminurie importantă sau HTA, are un beneficiu limitat. Blocarea sistemului RAA utilizând IECA sau ARB nu pare a fi suficientă pentru prevenţia primară a nefropatiei diabetice.

AT II poate fi produsă prin căi independente de sistemul RAA şi astfel beneficiul tratamentului cu IECA sau ARB poate fi atenuat prin creşterea simultană a activităţii reninei plasmatice şi a nivelului AT I şi AT II (fenomen numit reactivarea AT II). Tratamentul combinat cu IECA şi ARB propus pentru prevenirea reactivării AT II nu are efectele scontate (studiul ONTARGET) la pacienţii cu DZ şi normoalbuminurie sau microalbuminurie. Riscul progresiei creatininei serice, al decesului şi incidenţa necesităţii dializei este mai mare la această categorie de pacienţi, faţă de cei trataţi doar cu una din cele două clase de medicamente.

Descoperirea receptorilor specifici pentru renină în celulele mezangiale sugerează efectul direct al reninei în progresia afectării renale. Întrucât renina catalizează rata cascadei RAA şi are efecte directe asupra funcţiei renale, a devenit o ţintă atractivă în cercetările pentru blocarea optimală a sistemului RAA.

Renina este o aspartyl protează sintetizată ca proenzimă (prorenina). Prorenina este transformată în renină în celulele juxtaglomerulare ale rinichiului, apoi este eliberată în circulaţie şi preluată de ţesuturi. Aici ea catalizează conversia angiotensinogenului în AT I sau se leagă de proteinele specifice şi iniţiază cascada de evenimente ce constituie o cale alternativă a sistemului RAA. Nguyen şi colaboratorii demonstrează existenţa unui receptor funcţional pentru renină la nivelul celulelor mezangiale, celulelor musculare netede vasculare, în subendoteliul glomerulilor şi arterelor coronare. Legarea reninei de receptorii săi induce o creştere de 4 ori a ratei de conversie a angiotensinogenului în angiotensină I, în comparaţie cu renina liberă. Renina legată duce la activarea proteinkinazelor mitogen-activate, ERK1 şi ERK2, la creşterea secreţiei de TGF β şi la efectele hipertrofice şi proliferative renale, independente de generarea şi activitatea AT II.

Prorenina are şi ea un rol important în cascada RAA. După legarea de receptorii

reninei, prorenina catalizează rata de conversie a angiotensinogenului în AT I, cu o rată dublă față de renină. Nivelul plasmatic al proreninei este mult mai mare la pacienții cu DZ, față de indivizii sănătoși.

Receptorii pentru renină sunt prezenți și în tubii renali, iar expresia acestora este reglată la un nivel superior la animalele diabetice. Unele studii *in vivo* utilizând inhibitori ai receptorilor reninei au demonstrat implicarea receptorilor reninei în dezvoltarea glomerulosclerozei și nefropatia dibetică. Rezultatele studiilor pe animale sugerează că inhibarea directă a reninei este o nouă terapie potențială în nefropatia dibetică.

Sunt necesare totuși studii clinice de confirmare.

- *Inhibitorii direcți ai reninei*

Primii inhibitori direcți ai reninei (DRIs) sintetizați au fost peptide analoge reninei sau analogi ai secvenței aminoterminale a angiotensinogenului care conține locul de acțiune al reninei. Acești agenți erau activi, dar aveau o absorbție orală redusă și o excreție biliară rapidă (remikiren, enalkiren și zankiren). Noul preparat DRI oral: aliskiren are proprietăți farmacokinetice superioare. În 2007 a fost aprobat de FDA și European Medicines Agency în 2007 pentru tratamentul HTA esențiale, dar nu a fost încă aprobat pentru tratamentul ND. Aliskiren actionează ca un inhibitor specific competitiv al reninei, legându-se de partea activă a reninei și blocând generarea AT I din angiotensinogen. El are o mare specificitate pentru renina umană și demiviața plasmatică este de aproximativ 24 ore.

Trialuri clinice

Sunt studii care examinează efectele administrării de aliskiren singur sau în combinație cu IECA sau ARB în tratamentul ND.

În două studii mici placebo-controlate Persson și colaboratorii remarcă eficiența antiproteinurică a 300 mg aliskiren în doză unică comparabilă cu acțiunea irbesartanului la pacienții cu DZ 2 și albuminurie >100 mg/zi. Combinația celor două medicamente este și mai eficientă decît monoterapia în reducerea albuminuriei. Efectul nefroprotector al aliskirenului este independent de scăderea TA.

Studiul AVOID (2008) incluzînd 599 pacienți cu HTA, DZ 2 și nefropatie, tratați inițial 12 săptămîni cu doza renoprotectoare de 100 mg/zi losartan și alte medicamente antihipertensive urmărind ca țintă valori ale TA< 130/80 mm Hg, compară efectul combinației aliskiren (150 mg/zi 12 săptămâni și apoi 300 mg/zi pentru alte 12 săptămâni) cu losartan (100 mg/zi 24 săptămîni) și cu combinația losartan + placebo. Combinația aliskiren și losartan a fost cu 20% mai eficientă decît losartan + placebo în reducerea nivelului albuminuriei. Nu s-au înregistrat efecte adverse după administrarea de aliskiren.

ALTITUDE, un alt trial clinic pe termen lung, efectuat pe 8600 de pacienți ≥ 35 ani cu risc crescut de a dezvolta ND, studiază efectul reno- și cardioprotector al tratamentului cu aliskiren (300 mg/zi în doză unică).

Trialul ALLEY demonstrează eficiența antihipertensivă a aliskirenului și în promovarea regresiei masei ventriculului stâng la pacienții hipertensivi, similară cu cea a tratamentului cu losartan singur și a combinației aliskiren și losartan.

În concluzie studiile preclinice şi clinice au arătat ca DRI sunt eficienţi în scăderea albuminuriei la pacienţii diabetici. Efectul benefic al acestei terapii, în asociere cu IECA sau ARB, necesită confirmare prin studii clinice importante.

- *Agenţii antifibrotici*

Terapiile care previn progresia fibrozei renale pot întîrzia sau chiar determina reversibilitatea alterărilor associate cu ND. TGF-β este particular implicat în procesul de acumulare a matricei mezangiale şi în tranziţia epitelial-mezenchimal observată în celulele tubulare. Administrarea de anticorpi anti- TGF – β la şoarecii cu diabet indus prin administrare de streptozotocin are un efect renoprotector, independent de efectele asupra albuminuriei şi pot determina chiar reversibilitatea parţială a glomerulopatiei diabetice.

Administrarea de betaglycan, un TGF-β co-receptor solubil, poate reduce modificările renale structurale şi funcţionale. Beneficiul este rezultatul inhibiţiei legării TGF–β de receptori.

IECA sau ARB în combinaţie cu anticorpi anti - TGF–β au un efect benefic asupra progresiei proteinuriei şi afectării renale la modelele animale cu ND.

Pirfenidona (5-metyl-1-fenyl-2 (1H)-pyridone) este un medicament antifibrotic puternic cu administrare orală, cu efecte promiţătoare şi în tratamentul ND. Ea blochează expresia şi activitatea TGF-β, reduce fosforilarea indusă de TGF-β, expresia colagenului de tip I şi IV şi reducerea producţiei de ROS în celulele mezangiale.

Inhibitorul activatorului plasminogenului tisular (PAI-1) este corelat cu extensia leziunilor renale în ND. TGF-β stimulează PAI-1 în boala renală. Utilizarea unui inhibitor competitiv al PAI-1 previne progresia albuminuriei şi acumularea matricei extracelulare.

- *Tratamentul cu statine*

Pe lîngă asocierea cu dezvoltarea aterosclerozei, nivelul crescut al trigliceridelor şi LDL poate accentua progresia bolii renale. Hiperlipidemia poate genera glomeruloscleroză şi fibroză tubulointerstiţială, aşa cum a fost demonstrat în multe studii în vivo şi în vitro, pe animale de experienţă. Hiperlipidemia induce leziuni renale prin generarea de ROS, infiltrare glomerulară cu monocite şi macrophage şi modificări podocitare. Este stimulată producţia de citokine şi chemokine de către celulele mezangiale şi tubulointerstiţiale, care duce la proliferare celulară şi sinteza de factori ca TGF-β, care promovează depunerea matricei extracelulare în mezangiu şi tubulointerstitial.

Studii la pacienţii cu DZ tip 2 au arătat asocierea dintre creşterea nivelului colesterolului total şi al trigliceridelor cu progresia nefropatiei. Reducerea nivelului circulant al lipidelor prin administrarea de statine (inhibitori ai HMG-Co A reductazei) are un efect renoprotector în ND. Statinele inhibă calea acidului mevalonic şi în consecinţă scad sinteza colesterolului şi a izoprenoizilor implicaţi în numeroase procese fiziologice prin activarea GTP-azei.

Multe studii utilizînd modele experimentale în vivo şi în vitro sugerează că statinele inhibă producţia chemokinelor proinflamatorii (de ex. MCP1, ICAM1şi VCAM1) şi a

citokinelor (de ex. TNF şi interleukina 1β). Statinele exercită şi un efect antioxidant prin reglarea nivelului ARN mesager şi al proteinei Nox (mai ales Nox 4), prin inhibarea proliferării celulelor mezangiale şi tubulare şi prin atenuarea fibrozei renale.

Rezultatele studiilor care investighează utilizarea statinelor la pacienţii cu boala renală, incluzînd ND sunt mai dificil de interpretat. Statinele reduc nivelul lipidelor şi previn bolile cardiovasculare la pacienţii cu boală coronariană, DZ şi HTA. Ele sunt benefice şi la pacienţii cu BCR moderată sau medie (GFR 30-90 ml/min/1,73 m2) şi DZtip 2, dar nu sunt eficiente la pacienţii cu BCR avansată (GFR $\leq$ 30 ml/min/ 1,73 m2 sau dializaţi).

Alte trialuri (WOSCOPS, CARE şi LIPID) au demonstrat efecte benefice ale statinelor în prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienţii cu BCR moderată (GFR 30-60 ml/min/1,73 m^2).

O metanaliză pe 37 de trialuri randomizate şi controlate a demonstrat că tratamentul cu statine reduce semnificativ rata declinului GFR (1,22 ml/min/1,73 m^2 pe an mai puţin faţă de placebo); totuşi în analiza unui subgrup, la pacienţii cu DZ beneficiul nu a fost evident.

Recent trialul CARDS arată că tratamentul cu statine pe o durată de 4 ani aduce un beneficiu modest asupra progresiei bolii renale (apreciat prin eGFR) la pacienţii cu DZ, mai ales la cei cu albuminurie.

În sumar, există o evidenţă clară că tratamentul cu statine previne complicaţiile cardiovasculare la pacienţi cu BCR moderată sau medie. Sunt necesare investigaţii suplimentare pentru a determina efectele benefice ale statinelor la pacienţii cu BCR în stadiul 4 şi 5.

Studii în derulare: PLANET II, LORD, SHARP.

- *Receptorii nucleari hormonali*

Mulţi receptori nucleari sunt consideraţi protectori împotriva bolilor metabolice, inflamatorii şi cardiovasculare. Există studii care sugerează rolul receptorilor asociaţi peroxizom-proliferator (PPAR), receptorilor estrogenici (Esr), receptorilor vitamin D (VDR) şi receptorul farnesoid (FXR) în patogeneza nefropatiei diabetice, sugerând că manipularea acestor receptori poate oferi noi căi pentru tratament.

Trialuri clinice şi studii pe animale au cercetat rolul receptorilor nucleari hormonali în protecţia renală, urmărind posibilitatea modulării lor selective, în scopul prevenirii nefropatiei diabetice.

- *Receptorii produşilor de glicozilare avansată (RAGE)*

RAGE sunt receptori care leagă produşii finali ai glicozilării proteinelor şi lipidelor. Produşii de glicozilare avansată (AGEs) se formează în DZ, sdr. ischemie-reperfuzie, hipoxie, IR şi inflamaţie.

RAGE şi afectarea glomerulară în DZ

În rinichiul diabeticilor se acumulează AGEs determinând afectarea compartimentelor: glomerular, tubular şi vascular. Proteinuria apare ca rezultat al afectării glomerulare, în special a podocitelor, dar şi a celulelor endoteliale şi acţionează ca un biomarker al riscului cardiovascular. Proteinuria masivă creşte traversarea celulelor tubulare,

accentuând fenomenele inflamatorii, determinând în final fibroză tubulo-interstiţială. Afectarea podocitelor poate fi cheia iniţierii evenimentelor care generează ND. RAGE sunt activaţi (expressed) atât în podocite cât şi în celulele endoteliale glomerulare, de aici ipoteza că interacţiunea AGE – RAGE în glomerulii diabeticilor contribuie la afectarea podocitelor şi la disfuncţia endotelială. Numeroase studii investighează efectul administrării antagoniştilor RAGE sau modificarea genetică a RAGE.

Humpert şi colaboratorii raportează un nivel seric crescut al sRAGE asociat cu albuminuria la pacienţii cu DZ 2.

Gohda şi colaboratorii decelează nivele crescute ale RAGE şi AGE la pacienţii hemodializaţi sugerând rolul scăderii clearance-ului de creatinină în reglarea biologică a acestor receptori, în BCR avansată.

Un studiu din 2009 sugerează polimorfismul RAGE şi faptul că unii indivizi pot prezenta un risc particular de a dezvolta BCRT. Unele medicamente pot modifica nivelul RAGE solubil, mai ales la pacienţii diabetici cu nefropatie. Tratamentul cu perindopril la pacienţii cu DZ 1 creşte nivelul plasmatic al RAGE. Măsurarea nivelului RAGE solubil la pacienţii cu boală renală poate fi utilă pentru identificarea biomarkerilor ce indică statusul de boală şi poate monitoriza răspunsul terapeutic.

În concluzie RAGE au multiple roluri în stadii distincte din patogeneza nefropatiilor şi blocada acestor receptori poate reprezenta o strategie importantă în lupta împotriva pierderii filtrării glomerulare în ND.

- *Inhibiţia protein kinazei C*

Sunt evidenţe experimentale clare care arată că hiperglicemia şi produşii de glicozilare determină o hiperactivare a protein kinazei C (PKC). Această enzimă contribuie la progresia afectării renale prin alterarea permeabilităţii vasculare, creşterea producţiei de TGF-β şi acumularea matricei extracelulare. Administrarea de ruboxistaurin, un inhibitor specific al PKC, pe modele experimentale de nefropatie diabetică, determină o atenuare a progresiei bolii, prin reducerea albuminuriei şi a expresiei TGF- β.

Într-un studiu prospectiv, de fază II la pacienţii cu DZ tip 2, care au fost deja trataţi cu inhibitori ai sistemului RAA, administrarea de ruboxistaurin timp de un an determină reducerea albuminuriei şi a nivelului TGF- β urinar. Este necesar un trial clinic larg , de fază III pentru a valida efectele benefice ale ruboxistaurin la pacienţii cu ND.

- *Antagoniştii endotelinei*

Ei şi-au dovedit efectul antifibrotic, antiinflamator şi antiproteinuric în studii experimentale. Wenzel şi colaboratorii au demonstrat într-un studiu experimental randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, paralel-design, efectul unui endotelin-A antagonist: *avosentan* (SPP301), asupra ratei de excreţie a albuminei la 286 pacienţi cu nefropatie diabetică, macroalbuminurie şi TA < 180/110mmHg. Toate dozajele de avosentan administrate în completarea tratamentului standard cu inhibitor ACE /ARB, reduc rata excreţiei urinare de albumină (-16.3% la -29.9%, faţă de baseline) la aceşti pacienţi. Când nefropatia diabetică a ajuns in stadiul V (uremic), singura modalitate de tratament este terapia de substituţie iterativă a funcţiilor renale.

Bibliografie selectivă

- Allen T. J., Cao Z., Youssef S., Hulthen U. L., Cooper M. E. The role of angiotensin II and bradykinin in experimental diabetic nephropathy: functional and structural studies. *Diabetes* 1997; 46: 1612-1618.
- Amemiya T., Sasamura H., Mifune M. et al. Vascular endothelial growth factor activates MAP kinase and enhances collagen synthesis in human mesangial cells. *Kidney Int* 1999; 56: 2055-63.
- Andersson S., Tarnaw L., Rassing P., et al: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy, *Kidney Int* 57, 2000: 6001-6.
- Bacci S., D. E. Cosmo S., Garuba M. et al. Role of insulin-like growth factor (IGF)-1 in the modulation of renal hemodynamics in Type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2000; 43: 922-6.
- Bacanu Gh. şi colab. *Cordul diabetic*. Ed. Infomedica 2001; 117-28.
- Barnes P. J., Karin M. Nuclear factor-kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.
- Border W. A., Noble N. A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1286-92.
- Bremer B. M., Coope M. E., Se Zeeuw D., et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular autocomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy, *N Engl J Med* 345, 2001: 861-9.
- Cooper M. E., Vra Clarke C. F. et al. Autonome nerve function in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to microalbuminuria. *Diabet Med* 1999; 16: 550-54.
- Cooper M. E.: Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-219.
- Covic A., Goldsmith D. J., Covic M.: Reduced blood pressure diurnal variability as a risk factor left ventricular dilatation in haemodialysis patients, *Am J Kidney Dis* 35, 2000: 617-23.
- Danne T., Spiro M. J., Spiro R. G. Effect of high glucose on type IV collagen production by cultured glomerular epithelial and mezangial cells. *Diabetes* 1993; 42: 170-177.
- Dennis Barnes et al. The patient with diabetes mellitus. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* second edition. 1998, vol. 2: 723-777.
- De Vriese A. S., Tilton R. G., Elger M. et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000.
- Fioreto P., Maner M., Brocco E. et al. Patterns of renal injury in DIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 35: 1569-76.
- Flyvbjerg A., Denner L. et al. Long term renal Effect of a Neutraliying. RAGE Antibody in Obese Type 2 Diabetic Mice. *Diabetes*, 2004; 53(1): 166-172.
- Forbes J. H., LTL YEE et al. Advanced Glycation End Product Interventions Reduce Diabetes Accelerated Atherosclerosis. *Diabetes* 2004; 53(7): 1813-23.
- Gae De P., Vedel P., Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes. *N Engl J Med* .2003: 348: 383-393.
- Galland R., Traeger J., Arkouche W., et all: Short daily hemodialysis and nutritional status, *Am J Kid Dis* 37, 2001, Suppl 2: S95-S98.

- Giordano M., Matsuda M., De Fronzo R. A., et all: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blokers and alpha-adrenergic blockers an glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension, *Diabetes* 44, 1995: 665-71.
- Gruden G., Thomas S., Burt D. et al. Interaction of angiotensin II and mechanical stretch on vascular endothelial growth factor production by human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 730-7.
- Hasslacher C. H. in: *Diabetic Nephropathy*, edit. Hasslacher Ch, John Wiley and SONS, LTD, 2001, P: 221-227.
- Hischberg R., Brunori G., Kopple J. D., Guler H. P. Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int* 1993; 43: 387-97.
- Hypertension In Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J. Hypertens* 1993; 11: 309 - 317.
- Ionescu Tîrgovişte C. *Diabetologie modernă*. Ed. Tehnică. Bucureşti 1997: 285-293.
- Keller C., Ritz E., Pommer W., et al: The quality of the treatment of diabetes in kidney failure in Germany, Dtsch. Med. *Wochenshrift*, 125, 2000: 240-4.
- Kreisberg J. I., Kreisberg S. H. High glucose activates protein kinase C and stimulates fibronectin gene expression by enchancing a cAMP response element. *Kidney Int* 1995; 51 (Suppl): S3-11.
- Lanson N. F.: Classification System of Diabetic Nephropathy May Advance Patient Care, *J Am Soc Nephrol.* Published online February 18, 2010.
- Lee H. B., Cha M. K., Song Kik et al. Pathogenic role of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997 60 (suppl); S60-S65.
- Locatelli F., Marcelli D., Conte F., et al: Comparison of mortality in ESRD patients on conective and diffusive extracorporeal treatments, *Kidney Int* 55, 1999: 286-93.
- *Management of the Renal Patient*: Expert Recommendations and Clinical Algorithms on Cardiovascular Risc Factors, edit. Jutta Passlick-Deetjen, Ritz E, *Pabst Science Publishers* 2000, P: 166-171.
- Mattar A. L., Fujihara C. K., Riberio M. O. et al. Renal effects of acute and chronic nitric oxyde inhibition in experimental diabetes. *Nephron* 1996; 74: 136-143.
- Mogensen C. E.: Definition of diabetic renal disease in insulin dependent diabetes mellitus based an renal function tests, in: The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus, edit: Mogensen CE, *Kluwer Academic Publisher*, 2000, P: 13-29.
- Moţa Maria. Complicaţiile diabetului zaharat. *Compendiu de diabet zaharat Nutriţie Boli Metabolice.* Ed. Medicală Universitară Craiova 2001: 95-136.
- Moţa Maria. *Microangiopatia diabetică*. Ed. Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 2003: 91-132.
- Muller D. N., Dechend R., Mervaala E. M. et al. NF-kappa B inhibition ameliorates angiotensin II-induced inflamatory damage in rats. *Hypertension* 2000; 35: 193-201.
- Nischikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787-90.
- Pieper G. M., Raiz U. H. Activation of nuclear factor-kappa B in cultured endothelial cells by increased glucose concentration: prevention by calphostin *C. J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 528-32.
- Riser B. L., Denichilo M., Cortes P. et al. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental

diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 25-38.

- Ritz E., Orth S. R. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*, vol 341, 15; 1127-31; 1999.
- Rudberg S., Osterby R., Bangstad H.-J., et al: Effect of angiotensine converting enzyme inhibitor or beta blocker an glomerular structural changes in young microalbuminuric patients with type 1 (insulindependent) diabetes mellitus, *Diabetologia* 42,1999: 589-95.
- Schreiber B. D., Hughes M. L., Groggel G. C. Insulin-like growth factor-1 stimulates production of mesangial cell matrix components. *Clin Nephrol* 1995; 43: 368-74.
- Serafinceanu C. *Boala renală diabetică*. Ed. Moroşan 2002: 1-245.
- Sharma K., Ziyadeh F. N. Hyperglicaemia and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor β as a key mediator. *Diabetes* 1995; 44: 1139-46.
- Tanji N., Mancowitz G. S., Fu C. et al. Expression of advanced glycation end-products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1656-66.
- The Diabetes Control And Complications Trial. Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes of the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- Ursea N. şi col. *Manual de nefrologie.* Fundaţia Română a Rinichiului. 2001: 973-992.
- Veelken R., Hilgers K. F., Hartner A. et al. Nitric oxyde synthase isoforms and glomerular hyperfiltration in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 71-79.
- Weiss R. H., Ramirez A. TGF-beta- and angiotensin -II- induced mesangial matrix protein secretion is mediated by protein kinase C. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2804-13.
- Zaier M., Ritz E.: Preparation of dialysis patient for transplantation, *Nephrol Dial Transplant* 17, 2002: 552-6.
- Zucchelli P., Santoro A., Sturani A., et al: Effects of hemodialysis and hemofiltration on the autonomic control of circulation, *Int J Artif Org* 17, 1994: 163-7.

CAPITOLUL 8

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ŞI NEFROPATIA LUPICĂ

8.1. DEFINIŢIE

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună sistemică ce afectează unul sau mai multe aparate, caracterizată printr-o evoluţie în pusee succesive şi prezenţa frecventă a Ac antinucleari (AAN).

Severitatea bolii este foarte variabilă, de la forme benigne, cu afectare limitată, cutanată şi articulară, la forme cu afectări viscerale multiple.

8.2. EPIDEMIOLOGIE

LES este cea mai frecventă boală autoimună sistemică, după sdr. Sjögren, având o prevalenţă de 15-50 cazuri/100.000 loc. În SUA, 1,5 milioane persoane suferă de această boală.

Predomină la *femei* (raport pe sexe F/B = 8-9/1), de *vârstă tânără* (debutează de obicei între 15-45 ani, cel mai frecvent între 20-30 ani), dar se poate întâlni şi la bărbaţi, copii şi persoane mai în vârstă. Este de trei ori mai frecventă la *rasa neagră* decât la rasa albă.

În 5-10% din cazuri se constată o agregare familială.

8.3. ETIOLOGIE

Etiologia LES este complexă şi insuficient cunoscută. Intervin multipli factori: genetici, endocrini şi de mediu.

8.3.1. Factori genetici

Rolul lor este sugerat de agregarea familială a unor cazuri de LES. La gemenii monozigoţi există o concordanţă de 25-50% a LES şi de 70% a anticorpilor

anti-nucleari (AAN). La gemenii dizigoţi şi la rudele de gradul I, riscul de LES este de 5%. La membrii familiilor pacienţilor cu LES au fost evidenţiate frecvent anomalii imunologice asimptomatice (AAN, hipergamaglobulinemie) sau alte boli autoimune (anemie hemolitică, trombocitopenie, tiroidită).

Riscul de LES este crescut la indivizii cu HLA DR-2 şi DR-3 (risc de 2-5 ori) şi la cei cu deficite ereditare homozigote ale unor componente ale complementului seric (C1q, C1r/s, C2, C4) ori ale receptorului C3b. (Se crede că aceste deficite imune se asociază cu o epurare insuficientă a unor Ag proprii sau străine, a căror acumulare ar putea declanşa fenomene de autoimunitate). De asemenea, au mai fost implicate, inconstant, diverse variante genetice (polimorfism) ale receptorului celulei T (TCR), TNF-α, IL-6, FcγR (receptor pentru fragmentul Fc al IgG) etc.

În fine, LES indus de medicamente apare mai frecvent la persoanele care metabolizează (acetilează) lent aceste medicamente (acetilatori lenţi).

8.3.2. Factori endocrini

Numeroase argumente epidemiologice sugerează rolul hormonilor sexuali în patogeneza bolii. LES afectează în special femeile de vârstă fertilă (boala debutează foarte rar înainte de pubertate sau după menopauză). De asemenea, este mai frecvent la indivizii cu sindrom Klinefelter (care au un cariotip XXY şi prezintă un hipogonadism hipergonadotrop). La femeile, ca şi la bărbaţii cu LES, s-au constatat nivele serice mai crescute ale unor metaboliţi ai estrogenilor (16-alfa-hidroxi-estrona) şi concentraţii scăzute ale hormonilor androgeni. În plus, boala lupică debutează sau se agravează adesea în timpul sarcinii, în perioada puerperală sau după administrare de contraceptive orale şi tratamente de substituţie cu estrogeni, iar cazurile de lupus cu debut după vârsta de 50 ani au o evoluţie relativ mai benignă.

Estrogenii în exces influenţează sistemul imun, pe de o parte prin favorizarea proliferării limfocitelor B şi a producţiei de Ac şi, pe de altă parte, prin deprimarea limfocitelor T supresor şi T helper-1 (Th1) şi a producţiei de IL-2. Dimpotrivă, androgenii inhibă proliferarea celulelor B şi Th2 şi stimulează populaţia Th1.

Date experimentale şi clinice sugerează rolul posibil al altor tulburări hormonale în patogeneza LES, precum hiperprolactinemia, deficitul de gonadotrope-releasing-hormone (GnRH) sau hipofuncţia axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal.

8.3.3. Factori exogeni

Deşi factorii genetici şi hormonali creează o predispoziţie pentru LES, o serie de factori de mediu sunt implicaţi în declanşarea bolii, iar variabilitatea lor ar putea fi o explicaţie a heterogenităţii manifestărilor bolii şi a evoluţiei sale ondulante, caracterizate prin perioade de activitate şi remisiune. Printre aceşti factori exogeni, se numără agenţi infecţioşi, chimici şi fizici.

Infecţiile pot determina activarea limfocitelor B, distrucţii tisulare cu eliberarea de auto-Ag şi fenomene autoimune prin mecanisme de mimetism molecular. Astfel, diverşi agenţi infecţioşi ar putea, teoretic, să inducă pusee de activitate

ale bolii lupice, dar, până în prezent, nu există totuşi dovezi clare în acest sens.

Anumite medicamente sunt implicate în precipitarea evoluţiei şi chiar în declanşarea LES. Cele mai bine cunoscute sunt procainamida şi hidralazina. Acestea se combină probabil cu unele proteine nucleare (histone), determinând apariţia unui răspuns autoimun. Numeroşi pacienţi trataţi timp îndelungat cu astfel de medicamente dezvoltă AAN, iar la unii (în special cei care sunt acetilatori lenţi) pot apare chiar manifestări clinice de LES (lupus indus de medicamente). Rolul estrogenilor exogeni a fost menţionat mai sus.

Expunerea la radiaţii ultraviolete (RUV), în special de tip B (UVB) poate induce apariţia sau exacerbarea bolii. RUV stimulează producţia de IL-1 şi alterează structura DNA, a RNP şi a altor Ag nucleare din celulele epidermice, putând favoriza reacţii autoimune.

8.4. PATOGENEZĂ

Tulburările imunologice din LES se caracterizează prin: producţie de autoanticorpi, alterarea expresiei unor citokine, perturbarea răspunsului imun şi a imunoreglării.

Producţia de auto-Ac reprezintă anomalia imunologică esenţială în LES. Aceşti auto-Ac (de tip IgG sau IgM) sunt îndreptaţi împotriva a numeroase Ag celulare (nucleare, citoplasmatice şi membranare) şi circulante (Ig, factori ai coagulării).

- *Ac antinucleari* (AAN) (vezi tabelul 1) sunt cei mai caracteristici. Ac anti-ADNdc pot reacţiona încrucişat şi cu alte Ag, inclusiv *constituenţi ai MBG* (laminină, heparan-sulfat, colagen tip IV etc.), iar prezenţa şi titrul lor se corelează adesea cu riscul de nefropatie lupică.
- *Ac anti-citoplasmatici* sunt mai puţin cunoscuţi: Ac anti-proteină P ribosomală (se asociază cu risc crescut de psihoză lupică), anti-mitocondriali, anti-lizozomali, anti-ARN etc.
- *Ac anti-membranari* sunt comuni în LES: Ac anti-hematii (induc anemie hemolitică), anti-leucocite (determină neutropenie şi limfopenie), anti-plachetari, anti-receptori (pentru insulină, IL-2 etc.).
- *Ac anti-Ig*, de tip factor reumatoid (IgM anti-IgG) se întâlnesc la 30% dintre pacienţii cu LES, dar şi în alte afecţiuni: poliartrită reumatoidă (85%), sindrom Sjögren (80%), crioglobuliemie mixtă etc., precum şi la persoane sănătoase (mai ales vârstnici).
- *Ac anti-fosfolipidici* (APL) (vezi subcapitolul "*Sindromul Ac antifosfolipidici*")

Prin unirea auto-Ac cu Ag corespunzătoare se formează complexe imune. Anomaliile răspunsului imun şi ale imunoreglării (vezi tabelul 2) favorizează acumularea şi depozitarea tisulară a acestor complexe imune, în special în: glomeruli, interstiţiul renal, plexurile coroide, mezotelii, plexurile capilare din derm şi capilarele alveolare pulmonare. Aceste complexe imune iniţiază alte reacţii imunopatologice: activarea complementului, eliberarea de citokine pro-inflamatorii, factori de creştere, factori chemotactici, enzime lizozomale etc. Rezultă astfel leziunile inflamatorii tisulare caracteristice LES, precum şi manifestările hematologice.

Tabelul 1. Principalii AAN întâlniţi în LES.

Tip	Sensibilitate	Specificitate	Semnificaţie
AAN	> 95%	Nu	Absenţa lor practic exclude LES
Anti-ADNdc	**70%**	Da	Risc crescut de nefropatie lupică
Anti-histone	50-70%	Nu	Aproape constant întâlniţi în LES indus de medicamente (95%)
Anti-nucleoproteine ("factor lupic")	> 60%	Nu	Sunt implicaţi în formarea "*celulei lupice*" (= un PMN ce a fagocitat material nuclear eliminat de un alt PMN, agresat de Ac anti-nucleo-proteine)
Anti-Sm	30%	Da	Specificitate 99% pentru LES
Anti-RNP	40%	Nu	Asociaţi cu sdr. Raynaud; mai rar cu nefropatia lupică
Anti-SSa/Ro	30%	Nu	Se asociază cu lupus cutanat subacut, iar la mamele cu anti-Ro, feţii au risc de a dezvolta reacţii de fotosensibilitate, lupus congenital şi bloc A-V congenital. Se asociază, de asemenea cu sdr. Sjögren (30-70%)
Anti-SSb/La	10%	Nu	Specificitate mare pt. sdr. Sjögren

Tabelul 2. Anomalii ale răspunsului imun şi ale imunoreglării în LES.

- **Hiperactivitatea limfocitelor B (LB)**
- Numărul LB activate, producătoare de Ig, este crescut în sângele periferic
- Anomaliile LB sunt prezente la membrii sănătoşi ai familiilor bolnavilor cu LES şi pot precede instalarea bolii
- LB sunt mai susceptibile de activare policlonală de către Ag specifice
- Nivelele serice crescute ale IL-6 şi IL-10 pot promova hiperactivitatea LB
- Răspunsul LB la semnale activatoare este anormal
- **Hiperactivitatea limfocitelor T (LT)**
- Numărul LT activate este crescut în sângele periferic
- Procesele precoce ale activării LT sunt anormale
- Funcţiile LT sunt orientate predominant către stimularea LB şi a producţiei de Ig
- LT stimulate produc cantităţi mici de IL-2
- **Anomalii ale funcţiilor fagocitare**
- Celulele fagocitare nu pot lega sau procesa eficient complexele imune
- Fagocitoza celulelor apoptotice este diminuată
- **Anomalii ale imunoreglării**
- Epurarea deficitară a complexelor imune şi a materialelor apoptotice, din cauza unor defecte calitative sau cantitative ale unor componente ale complementului (C2, C4, C1q), ale Fcγ şi ale receptorului celular al C1q
- Activitatea supresoare a celulelor T şi NK este inadecvată
- Controlul idiotipic al producţiei de Ac este dereglat

8.5. MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale LES sunt de o mare diversitate. Boala este de obicei multisistemică. Tabloul clinic este variabil, în raport cu extensia bolii.

Debutul este variabil, insidios sau acut, de la un debut monosimptomatic (cu artrită, afectare cutanată sau citopenie sangvină) la un debut exploziv, cu alterarea stării generale şi afectare viscerală multiplă de la început. Uneori, debutul poate fi legat de expunerea la anumiţi factori declanşatori: RUV, medicamente, infecţii, intervenţii chirurgicale, sarcină.

8.5.1. Semnele generale

Semnele generale sunt aproape întotdeauna prezente în perioadele de activitate a bolii: astenie, febră (80%), scădere ponderală (65-85%).

8.5.2. Manifestările articulare

Manifestările articulare reprezintă manifestarea clinică cea mai frecventă în LES (90%). Pot precede apariţia manifestărilor viscerale cu 6 luni până la 5 ani;

- Artralgii, uneori însoţite de redoare matinală;
- Poliartrită acută/subacută (evocă RAA);
- Poliartrită cronică, afectează cel mai frecvent articulaţiile distale (interfalangiene, metacarpo-falangiene, pumni), bilateral şi simetric, simulând un debut de poliartrită reumatoidă (PAR), dar şi articulaţii mari (genunchi). Leziunile de sinovită şi tenosinovită pot duce rareori (15%) la deformări şi dezaxări articulare (*reumatism Jaccoud*), dar (esenţial) lipsesc semnele radiologice de distrucţie articulară (geode şi eroziuni), ca în PAR. Artrita lupică trebuie diferenţiată de artritele septice (monoartrite) şi de osteonecroza aseptică;
- Osteonecroză aseptică poate interesa capul şi condilii femurali, capul humeral, sau platoul tibial.

8.5.3. Manifestările cutanate şi mucoase

Manifestările cutanate şi mucoase sunt cele mai frecvent întâlnite, după cele articulare (85%). Sunt de o mare diversitate, dar unele sunt foarte caracteristice pentru LES:

- Erupţiile de fotosensibilitate au un aspect nespecific, similar urticariei, localizate în zonele expuse la soare. Se vindecă fără hiperpigmentare sau cicatrici;
- Eritemul facial „în fluture" (*vespertillo*) este relativ tipic şi frecvent (50%). Este un eritem maculo-papulos, adesea scuamos, ce interesează aripile nasului şi pomeţii, respectând şanţul nazo-labial. Poate cuprinde şi regiunile peri-orbitare, fruntea, decolteul şi faţa dorsală a mâinilor;
- Leziunile discoide apar la 20% din cazuri, au evoluţie cronică şi pot precede cu mai mulţi ani celelalte manifestări ale LES. Au aspectul unor papule sau plăci

eritematoase, cu limite nete şi centrul mai ridicat. Evoluează în trei stadii: eritem, hiperkeratoză şi atrofie. Au aceeaşi localizare ca şi "vespertillo";

- Alopecia este frecventă (70%), de obicei dispusă în plăci, mai rar difuză. Poate interesa orice zonă cutanată cu pilozitate. Apare în perioadele de activitate a bolii şi este reversibilă în perioadele de remisiune. Părul este uscat, lipsit de luciu şi friabil;
- *Lupus pernio* survine iarna, mimează degerăturile, afectează faţa şi extremităţile membrelor;
- *Livedo reticularis* nu este specific LES. Se localizează la nivelul genunchilor, gleznelor şi feţei dorsale a picioarelor. Se poate însoţi de purpură, noduli sau ulceraţii dureroase;
- Vasculita cutanată se manifestă prin purpură peteşială şi necrotică, dispusă pe suprafaţa de extensie a antebraţelor, pe membrele inferioare, mâini, degete. Uneori se complică cu necroze, în special digitale. Biopsia arată un aspect de angeită leucocitoclazică;
- Alte leziuni cutanate: urticarie hemoragică, noduli subcutanaţi (paniculită lupică), eritem multiform, leziuni buloase, noduli *Osler*, edem angioneurotic etc.;
- Leziunile mucoase se întâlnesc la 40% dintre pacienţi: ulceraţii palatine, adesea asimptomatice, ulceraţii ale septului nazal (ce pot determina perforaţii), ale traheei, gingivită erozivă, leziuni discoide.

8.5.4. Manifestările musculare

Manifestările musculare sunt mai rare. Se traduc prin mialgii, uneori miozită (8%), cu localizare predominant proximală, dureri şi oboseală musculară, foarte rar atrofii musculare şi paralizii flasce. Uneori, enzimele musculare sunt crescute. Biopsia musculară poate fi normală sau evidenţiază infiltrate limfo-plasmocitare, hialinizare şi atrofii ale fibrelor musculare.

8.5.5. Manifestările pleuro-pulmonare

Manifestările pleuro-pulmonare apar frecvent (65%), chiar în absenţa manfestărilor cutanate şi articulare, uneori ca primă formă de manifestare a bolii. Pot fi asimptomatice.

- Pleurezia apare la 40% dintre pacienţi, cu revărsat în cantitate moderată. Lichidul este sero-citrin sau hemoragic, cu caractere de exsudat, celularitate bogată în limfocite, uneori conţine celule lupice. Mai frecvent (56%) se întâlneşte o pleurită uscată;
- Pneumonia acută lupică este rară (5-10%) se manifestă prin durere, tuse, dispnee, hemoptizii, raluri crepitante predominant bazale, iar radiologic infiltrate bazale cu aspect clasic de atelectazii lamelare. Este dificil de deosebit de o pneumonie infecţioasă;
- Hemoragii alveolare – foarte rare, dar extrem de grave, cu sindrom de detresă respiratorie, febră, hemoptizii, infiltrate difuze bilaterale, anemie acută;

- Fibroză pulmonară interstiţială difuză – foarte rară (5%);
- HTA pulmonară – excepţională (1%), dar cu prognostic foarte sever; trebuie diferenţiată de HTAP secundară tromboembolismului pulmonar.

8.5.6. Manifestările cardiace

Manifestările cardiace sunt de obicei asimptomatice.

- Pericardita poate fi minimă, manifestată prin frecături pericardice fugace, sau cu revărsat lichidian, evidenţiat radiologic şi echocardiografic. Rareori poate determina tamponadă. Lichidul pericardic este exsudat; poate conţine celule lupice;
- Endocardita verucoasă *Libman-Sachs* apre mai frecvent în LES cu SAPL. Afectează valva mitrală sau tricuspidă şi poate fi suspectată în cazul apariţiei unor sufluri sistolice recente. Necesită diagnostic diferenţial cu suflurile funcţionale şi cu endocardita infecţioasă. De obicei este asimptomatică, dar se poate complica cu grefă bacteriană şi embolie cerebrală;
- Miocardita acută lupică este rară. Se manifestă prin tahicardie, tulburări de ritm şi de conducere, cardiomegalie, insuficienţă cardiacă;
- Afectarea coronariană este relativ frecventă, fie secundară coronaritei lupice, fie, mai frecvent, consecinţa aterosclerozei precoce sau unei tromboze coronare în cadrul SAPL.

8.5.7. Manifestări vasculare

- Fenomenul *Raynaud* apare la 20-30% din bolnavi şi poate preceda cu mulţi ani dezvoltarea LES multisistemic;
- Gangrena extremităţilor poate apare în LES cu SAPL sau crioglobulinemie;
- Tromboze venoase profunde (10%) se întâlnesc în LES cu SAPL.

8.5.8. Manifestări abdominale

- Tulburări digestive nespecifice (anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale) sunt rare, dar pun probleme de diagnostic diferenţial;
- Hepatomegalia se întâlneşte la 30% din bolnavi. În 1/3 din cazuri se constată enzime hepatice crescute. Biopsia hepatică poate releva leziuni de steatoză sau hepatită;
- Vasculita mezenterică are prognostic grav; se prezintă cu dureri abdominale, febră, vărsături; diagnostic CT – semne de ischemie intestinală; complicaţii: hemoragie, infarct sau perforaţie intestinală.

8.5.9. Manifestări hematologice

- Anemia este frecventă în LES (50%). Cel mai adesea este de tip inflamator, normocromă, normocitară, aregenerativă. Anemia hemolitică autoimună se întâlneşte în 10% din cazuri, se asociază cu splenomegalie, subicter,

hiperbilirubinemie, scăderea haptoglobinei, test Coombs pozitiv. Mai rar, poate apare o anemie hemolitică microangiopatică, în cadrul SAPL. Alte cauze de anemie pot fi: deficitul de fier, infecţiile, insuficienţa renală cronică;

- Leucopenia este frecventă (50%), cu *limfopenie* sau/şi *neutropenie*;
- Trombocitopenia autoimună este mai rară, de obicei moderată; în 10% din cazuri poate fi severă (< 50.000/mmc), asociată cu purpură;
- Adenopatii moderate, generalizate sau localizate, sunt prezente la 50% din cazurile de boală activă, în special la copii şi tineri;
- Splenomegalia moderată se întâlneşte la 20% din pacienţi, mai ales la copii. Anatomo-patologic se găsesc leziuni de fibroză per-arteriolară.

8.5.10. Manifestări renale

- Afectarea renală survine precoce (în primii 5 ani de la debutul bolii); simptomatică în 40%: proteinurie, hematurie, insuficienţă renală; necesită PBR pentru diagnostic.

8.5.11. Manifestări neuro-psihice

Conform ACR (1999), sindroamele neuro-psihice în LES se clasifică astfel:

- *Manifestări SNC*: meningita aseptică, boala cerebrovasculară, sindromul demielinizant, cefaleea, mişcările involuntare, mielopatia, convulsiile, starea confuzională acută, anxietatea, disfuncţia cognitivă, tulburările afective şi psihoza;
- *Manifestări SNP*: sindromul Guillain-Barré, neuropatia autonomă, mononeuropatia, miastenia gravis, neuropatia craniană, plexopatia şi polineuropatia.

Cele mai frecvente dintre acestea sunt tulburările cognitive, urmate de cefalee, tulburările afective, boala cerebrovasculară, convulsiile şi polineuropatia. Multe dintre aceste manifestări pot fi frecvent atribuite altor cauze, independente de boala lupică *per se* (precum HTA, uremia, corticoterapia, infecţiile etc.), necesitând un diagnostic diferenţial adesea dificil.

În patogeneza tulburărilor neuro-psihice din LES sunt implicate mai multe mecanisme: *vasculopatia vaselor mici intracerebrale* (simplă, non-inflamatorie sau, mai rar, inflamatorie), *autoanticorpii* (anti-fosfolipidici, anti-P ribosomali şi anti-neuronali) şi *mediatorii inflamaţiei* (IL-6, IFN-α, IL-10, IL-2, metaloproteinaze etc.). Sindromul APL se asociază în special cu manifestări *focale*: accidente cerebrovasculare, convulsii, mişcări involuntare, mielopatie transversă, tulburări cognitive, afectarea vederii şi cefalee.

Diagnosticul acestor complicaţii necesită, de la caz la caz: examen specializat neuro-psihiatric, examene serologice, examenul LCR, investigaţii imagistice: CT, RMN (superioară CT) sau PET (foarte valoroasă, dar costisitoare şi puţin accesibilă).

8.6. EXPLORĂRI PARACLINICE

- *Citopenii sangvine* (vezi mai sus);
- *Sindrom inflamator* – inconstant (chiar în pusee); CRP puţin crescută;
- *Ac antinucleari* (AAN) au o *mare sensibilitate diagnostică* (95-99%), astfel încât *un titru AAN < 1/40 practic exclude LES*. Pe de altă parte, AAN au o *specificitate redusă*: pot apare cu frecvenţă variabilă în populaţia sănătoasă (reacţii fals-pozitive), mai ales la titruri mici (32% la titru 1/40, 13% la 1/80, 3% la 1/320), precum şi în alte boli autoimune (sclerodermie, sindrom Sjögren, dermatomiozită etc.), inflamatorii cronice (hepatită cronică), infecţioase, neoplazice, sau induşi de medicamente (vezi "*Patogeneza*"). AAN cu specificitatea cea mai mare pentru LES sunt Ac *anti-ADN dublu-catenar* (ADNdc) şi *anti-Sm* (o mică ribonucleoproteină nucleară);
- Titrul AAN, de regulă, *nu este util pentru monitorizarea bolii*, deoarece poate rămâne la valori ridicate chiar şi la pacienţii care sunt în remisiune clinică. Nici titrul Ac anti-Sm nu se corelează cu activitatea clinică a LES. Dimpotrivă, *titrul Ac anti-ADNdc se corelează mai bine cu manifestările clinice* (mai ales cu nefropatia), deşi nici această corelaţie nu este perfectă;
- *Nivelul complementului seric*, în special fracţiile C3 şi C4, se corelează cu activitatea bolii: scade în pusee şi se normalizează în perioadele de remisiune;
- *Ac anti-fosfolipidici* se întâlnesc frecvent la pacienţii cu LES (40%), chiar şi la cei fără AAN, precum şi la cei fără semne de activitate clinică. Se asociază cu complicaţii trombo-embolice şi obstetricale. Trebuie căutaţi sistematic;
- Determinarea *Ac anti-proteine SR*, recent introdusă în practică, are o sensibilitate şi o specificitate pentru diagnosticul LES similare Ac anti-ADNdc (fiind astfel utilă pentru diagnosticul cazurilor cu Ac anti-ADNdc negativi);
- *Ac anti-C1q* au, dintre testele serologice, specificitatea cea mai ridicată pentru diagnosticul unui *puseu de nefropatie lupică*;
- *Alte anomalii imunologice*: factor reumatoid, crioglobuline, complexe imune circulante;
- *Alte explorări*: biopsia cutanată, biopsia renală, examene imagistice etc. – sunt indicate în funcţie de particularităţile clinice ale fiecărui pacient.

8.6.1. Criterii de diagnostic şi clasificare ale LES (*American College of Rheumatology*, 1982, 1997):

- *Erupţie malară* în aripi de fluture – eritem malar fix, plan sau reliefat, care respectă şanţul nazo-labial;
- *Erupţie de lupus discoid* – placarde eritematoase reliefate, cu scuame keratozice aderente şi dopuri cornoase foliculare, cicatrici atrofice ce pot apare pe leziunile vechi;
- *Fotosensibilitate* – erupţie cutanată secundară expunerii la soare, relevată de anamneză sau observată de medic;
- *Ulceraţii bucale sau nazo-faringiene* – de obicei dureroase, constatate de medic
- *Poliartrită* neerozivă – ce afectează cel puţin 2 articulaţii periferice,

caracterizată prin durere, tumefacție sau epanşament articular;
- *Pleurezie sau pericardită* – epanşamente sau frecătură pleurală/pericardică;
- *Afectare renală* – proteinurie > 0,5 g/24 ore sau cilindrurie (c. hematici, leucocitari, celulari sau micşti);
- *Afectare neurologică* – convulsii sau psihoză, în absența unei cauze medicamentoase sau metabolice (insuficiență renală, acidoză, diselectrolitemii);
- *Afectare hematologică* – anemie hemolitică cu hiperreticulocitoză, sau leucopenie < 4000/mm^3, sau limfopenie < 1500/mm^3, sau trombocitopenie < 100.000/mm^3;
- *Tulburări imunologice* – Ac anti-ADNdc, sau Ac anti-Sm, sau APL (anti-protrombinază, anticardiolipinici sau serologie luetică disociată);
- *Ac antinucleari* în titru anormal, în absența unui medicament inductor.

Diagnosticul pozitiv necesită prezența a minimum 4 din aceste 11 criterii.

În practică, dacă sunt prezente două criterii clinice sugestive, se va determina titrul AAN. Dacă acesta este < 1/40 şi există o alternativă de diagnostic verosimilă, se poate exclude LES. Dacă nu există altă explicație, rămâne în discuție diagnosticul de LES cu AAN negativi sau LES incomplet. Dacă titrul este ≥ 1/40, se recurge la alte explorări complementare (hemoleucograma, creatinina, sumarul de urină, Ac anti-ADNdc, anti-Sm şi APL): 0-3 criterii = absența LES sau LES incomplet; ≥ 4 criterii = LES.

8.6.2. LES indus de medicamente

O serie de medicamente pot determina un sindrom *lupus-like*, manifest clinic sau numai prin apariția AAN, sau pot agrava un LES preexistent. Lista acestor medicamente este lungă (> 80), dar cel mai frecvent au fost implicate: *hidralazina, procainamida, diltiazemul, amiodarona, etanerceptul, HIN, sulfasalazina.* Indivizii acetilatori lenți şi cei cu HLA-D3 prezintă o predispoziție genetică pentru această formă de LES. Când apar manifestări clinice, acestea sunt, de regulă, minore: subfebrilități, artralgii, mialgii, rash, fotosensibilitate, pleurezie, hepato-splenomegalie. Nefropatia şi tulburările neurologice sunt extrem de rare. Din punct de vedere serologic, Ac anti-ADNdc se întâlnesc rar, iar nivelul complementului seric este normal, în schimb *Ac anti-histone* sunt aproape constanți crescuți. Întreruperea administrării medicamentului inductor este indicată *numai dacă pacientul prezintă manifestări clinice*. După sistarea acestuia, boala este *reversibilă* complet după câteva luni (până la 2 ani). Uneori, pentru controlul simptomatologiei, pot fi necesare cure scurte cu AINS, hidroxiclorochină sau corticoizi în doze mici.

8.6.3. LES şi sarcina

8.6.3.1. Influența sarcinii asupra LES

Sarcina creşte *riscul declanşării unui puseu evolutiv*, în special în trimestrul III şi post-partum. Este prudent să nu se planifice o sarcină decât într-o perioadă de remisiune prelungită ≥ 1 an. De asemenea, sarcina este contraindicată în caz

de nefropatie evolutivă cu insuficienţă renală, precum şi a altor afectări viscerale (cardiacă, neurologică).

8.6.3.2. Influenţa LES asupra sarcinii

Avorturile spontane repetate, naşterile premature şi preeclampsia sunt de circa trei ori mai frecvente la pacientele cu LES decât la femeile sănătoase. Aceste complicaţii sunt asociate, de regulă, cu SAPL. Unii copii se pot naşte cu LES neonatal (rar). Lehuzele cu LES pot alăpta, totuşi alimentaţia artificială pare de preferat (pentru ca mama să-şi poată lua în continuare medicaţia imunosupresoare).

8.6.4. Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

Este extrem de *variabilă*, de la forme benigne la forme foarte grave. Gravitatea este dată în special de afectarea renală şi SNC. Evoluţia se face de regulă cu *pusee şi remisiuni succesive*, imprevizibile. Episoadele de activitate ale bolii apar fie spontan, fie sunt declanşate de *factori precipitanţi*, precum infecţiile, stressul, expunerea la soare/RUV, sarcina, medicamentele. Remisiunile se pot produce spontan sau ca răspuns la tratament.

Prognosticul LES s-a ameliorat mult în ultimii 30 ani, datorită progreselor realizate în cunoaşterea mecanismelor, diagnosticul şi tratamentul bolii. În prezent, supravieţuirea la 10 ani a pacienţilor este > 90-95%. Cauzele de mortalitate sunt: activitatea proprie a bolii, complicaţiile infecţioase, complicaţiile iatrogene şi accidentele cardio-vasculare. Factori de prognostic negativ sunt: afectarea renală (în special glomerulonefrita proliferativă difuză), afectarea SNC, HTA, sexul masculin, vârsta tânără, debutul bolii la vârstă înaintată, statusul socio-economic, rasa neagră, prezenţa anticorpilor antifosfolipidici, sindromul de anticorpi antifosfolipidici, activitatea crescută a bolii (ex. anemie hemolitică, purpură trombocitopenică, hemoragii alveolare, hipertensiune pulmonară, vasculita mezenterică).

Stabilirea unui regim terapeutic eficient necesită determinarea cu acurateţe a activităţii şi severităţii bolii. Activitatea bolii se referă la gradul inflamaţiei, în timp ce severitatea bolii se referă la afectarea funcţiei sau/şi structurii de bază unui organ.

Activitatea bolii este stabilită din anamneză, examenul fizic, examene biologice/serologice. Exemple:

- Lupusul activ (în special nefrita lupică) este adesea precedat de creşterea anticorpilor anti-ADN dublu catenar, scăderea nivelului complementului (în special CH 50, C3 şi C4) şi creşterea produşilor de activare;
- Niveluri serice scăzute persistente ale C1q sunt asociate cu activitatea glomerulonefritei proliferative;
- Creşterea VSH şi a proteinei C reactive sunt asociate cu activitatea bolii. O creştere marcată a Pr C reactive la pacienţii cu lupus ridică suspiciunea infecţiei.

Activitatea bolii poate fi apreciată prin o serie de scoruri (SLEDAI, SELENA SLEDAI, etc.):

- ***Scorul de activitate LES (Vitali);***

		Parametru	Puncte
1	Simptome generale	Nici unul	0
		Temperatura matinală > 37,5°C, nedatorată unei infecții	0,5
		Oboseală marcată	0,5
2	Artrită / Artralgie	Nu	0
		Artrită non-erozivă	1
		Artralgii în ≥ 2 articulații periferice	1
3	Manifestări cutanate	Nici una	0
		Eritem malar, erupție maculo-papuloasă, peteşii, ulcere la nivelul degetelor, purpură, urticarie, bule, ulcer bucal sau nazo-faringian	0,5
4	Miozită	Nu	0
		Enzime musculare crescute	2
		Modificări EMG	
		Examen histologic pozitiv	
5	Pericardită	Nu	0
		Documentată ECG / Echo	1
		Frecătură pericardică	
		Lichid pericardic	
6	Aparat digestiv	Nu	0
		Vasculită	2
		Lichid peritoneal	
		Peritonită	
7	Manifestări pulmonare	Nu	0
		Pleurezie, pneumonie (nu datorată unei infecții), afectare interstițială cu dispnee	1
8	Manifestări neuro-psihiatrice	Nu	0
		Cefalee, migrenă, convulsii, AVC, pierderi de memorie, psihoză, alte boli cerebrale (organice)	2
9	Aparat renal	Nu	0
		Proteinurie	0,5
		Hematurie micro/macroscopică	
		Creatinina crescută	
		Scăderea clearence-lui de creatinină	
		Examen de urină patologic	
10	Hematologic	Nu	0
		Anemie non-hemolitică	1
		Anemie hemolitică	
		Leucopenie	
		Limfopenie	
		Trombocitopenie (fără administrare de medicație ce determină pancitopenie)	

11	Sistemul complement	Normal	0
		Scăderea C_3 sau Scăderea CH_{50}	1
12	VSH	≤ 25 mm/h (Westergreen)	0
		> 25 mm/h (Westergreen) în absența proceselor patologice	1

Proteinurie > 500 mg/zi
Leucopenie < 3500/ mm^3
Limfopenie < 1500/ mm^3
Trombocitopenie < 100.000/mm^3

Puncte adiționale

Manifestări cutaneo-mucoase nou apărute sau agravarea lor de la ultimul consult	1
Simptome renale noi sau agravarea lor	2
Scăderea C_3, C_4 sau CH_{50} semnificativ față de ultima determinare	1
Singura manifestare – miozita/simptome neuro-psihiatrice/simptome renale	2

Scor final

- < 6; dacă nu este număr întreg – se rotunjeşte la nr. întreg inferior (ex. 4,5 → 4)
- > 6; dacă nu este număr întreg – se rotunjeşte la nr. întreg superior (ex. 7,5 → 8)
- Scor final maxim = 10 (boală cu activitate importantă)
- Scor minim = 0

- ***Scorul SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index);***

		Parametru	Puncte
1	Convulsii	Recent instalate Exclude cauzele metabolice, infecțioase sau medicamentoase	8
2	Psihoză	Alterarea abilității de a efectua activități obişnuite datorită unei severe distorsiuni a realității Include: halucinații, incoerență, delir, comportament bizar, comportament catatonic Exclude cauzele datorate uremiei sau medicamentoase	8
3	Simptome cerebrale	Alterarea funcției mentale, dezorientare, pierdere de memorie, alterarea intelectului, scăderea puterii de concentrare, scăderea atenției + ≥ 2 din: limbaj incoerent, insomnie, creşterea sau scăderea activității psihomotorii, percepții eronate Exclude cauzele metabolice, infecțioase sau medicamentoase	8

4	Simptome vizuale	Modificări retiniene: hemoragii, exudate Nevrită optică Exclude cauzele metabolice, infecţioase sau medicamentoase	8
5	Nervi cranieni	Neuropatie senzitivă/motorie nou apărută	8
6	Cefalee	Severă, persistentă Migrenă Nu răspunde la analgezice	8
7	AVC	Nou instalat Exclus AVC ischemic (ATS)	8
8	Vasculită	Ulceraţii, gangrene,infarcte unghiale Biopsie → vasculită	8
9	Artrită	> 2 articulaţii cu durere + inflamaţie	4
10	Miozită	Durere/slăbiciune la nivelul muşchilor centurilor Creşterea CPK, creşterea aldolaze EMG modificată Biopsie → miozită	4
11	Cilindri urinari	Hematici, granuloşi	4
12	Hematurie	> 5 hematii / HPF Exclude: calculi, infecţii sau alte cauze	4
13	Proteinurie	> 0,5 g / 24 h nou instalată sau Creştere recentă > 0,5 g / 24 h faţă de valoarea anterioară	4
14	Piurie	> 5 leucocite / HPF Exclude infecţii	4
15	Rash	Nou apărut sau recurent	2
16	Alopecie	Nou apărută sau recurentă, difuză sau localizată	2
17	Ulcere mucoase	Bucale sau nazale, noi sau recurente	2
18	Simptome pleurale	Durere pleurală + frecătură / lichid pleural	2
19	Pericardită	Durere pericardică + ≥ 1 din: frecătură, lichid, confirmare EKG sau Eco	2
20	Scădere complement	Scăderea CH_{50} / C_3 / C_4 sub limita inferioară a normalului	2
21	Febră	> 38°C Exclude infecţii	1
22	Trombocitopenia	< 100.000 / mm^3	1
23	Leucopenia	< 3.000 / mm^3 Exclude cauze medicamentoase	1
24	Creşterea ADN binding	> 25% Creştere peste normal	2

Calcul: suma parametrilor 1-24 la momentul consultaţiei sau cu cel mult 10 zile anterior consultaţiei.

Interpretare

- Scor minim = 0

- Scor maxim = 105
- În practică: puțini pacienți cu scor > 45
- Scor SLEDAI ≤ 10 – boală ușoară / moderată
- SLEDAI > 10 – activitate intensă a bolii

- ***Scorul SLICC / ACR.***

		Parametru	Puncte
1	Ochi	Cataractă	1
		Afectare a retinei ireversibilă	1
		Atrofie nerv optic	1
2	Neuropsihiatric	Modificări cognitive (deficit de memorie, de concentrare, de vorbire, de scriere), psihoză majoră	1
		Convulsii ce necesită terapie pentru 6 luni	1
		AVC	1
		> 1 AVC	2
		Intervenții chirurgicale cerebrale (nu neoplazie)	1
		Neuropatie periferică sau centrală	1
		Mielită transversă	1
3	Renal	RFG < 50% sau Proteinurie ≥ 3,5 g/zi	1
		BRC std. 5 (dializă)	3
4	Pulmonar	Hipertensiune pulmonară	1
		Fibroză pulmonară	1
		Plamân micșorat (1x)	1
		Infarct pulmonar (1x)	1
		Rezecție pulmonară (exclude neo)	1
5	Cardiovascular	Angină / by-pass aorto-coronarian	1
		Infarct miocardic	1
		> 1 infarct miocardic	2
		Cardiomiopatie	1
		Boli valvulare (suflu diastolic, suflu sistolic > 3/6)	1
		Pericardită ≥ 6 luni	1
		Pericardiectomie	1
6	Circulație periferică	Claudicație pentru 6 luni	1
		Ulcer mic	1
		Ulcer mare	1
		Amputații degete / membre	1
		> o localizare	2
		Tromboză venoasă cu edem, ulcerație sau stază	1
7	Tract gastro-intestinal	Infarct / rezecție intestinală sub duoden, splină, ficat sau veziculă biliară din orice cauză	1
		> 1 rezecție / infarct	2
		Insuficiență mezenterică	1
		Peritonită cronică	1
		Strictură esofagiană sau intervenție chirurgicală TGI superior	1

		Insuficiența pancreatică (necesită enzime exogene) sau pseudochist	1
8	Musculo-scheletal	Atrofie musculară / slăbiciune	1
		Artrită erozivă sau deformantă (exclude necroza aseptică)	1
		Osteoporoză cu fractură sau tasare vertebrală (exclude necroza aseptică)	1
		Necroza aseptică (avasculară)	1
		Necroza aseptică cu ≥ 2 localizări	2
		Osteomielită	1
9	Piele	Alopecie cronică cicatricială	1
		Cicatrici extinse la alte teritorii decât scalpul	1
		Ulcere > 6 luni (exclude tromboza)	1
10	Altele	Insuficiență gonadală prematură	1
		Diabet (necesită tratament medicamentos)	1
		Malignitate (exclude displazia)	1
		Malignitate > 1 localizare	2

Interpretare

- Scor minim = 0

8.7. TRATAMENT

Tratamentul LES depinde de localizarea şi severitatea bolii. Pentru simplificare, LES poate fi clasificat ca:

- *Uşor*: febră, rash, artrită, serozită, cefalee;
- *Sever*: anemie hemolitică, purpură trombocitopenică, revărsate pleurale sau pericardice masive, vasculită acută a extremităților sau a tractului digestiv, nefropatie, afectare SNC.

8.7.1. Măsuri generale

Se recomandă *a fi evitate*:

- *expunerea la soare sau RUV* (în special de tip B), chiar în lipsa istoricului de fotosensibilitate: evitarea băilor de soare, protecție vestimentară sau cosmetică (creme cu factor de protecție peste 55);
- *contactul cu persoane cu infecții virale* (infecțiile sunt responsabile de circa 85% dintre acutizările LES). Infecțiile diagnosticate trebuie tratate prompt şi corect;
- *medicamentele susceptibile de a induce sau agrava boala* trebuie prescrise cu prudență (contraindicație relativă);
- *imunizările (vaccinările) nu se fac cu vaccinuri vii* şi niciodată în cursul corticoterapiei de atac. În rest, ele pot fi chiar indicate la pacienții cu LES şi risc crescut de infecții;

- *transfuziile de sânge* sau derivate se efectuează rar şi numai sub strictă supraveghere, mai ales la bolnavii cu anemie hemolitică;
- *contraceptivele orale ce conţin estrogeni* pot creşte risul de tromboze la pacientele cu SAPL, iar dispozitivele intrauterine prezintă risc de inflamaţie/ infecţie locală. Ca urmare, se recomandă contraceptivele orale exclusiv pe bază de progesteron sau cele locale (prezervativ, spermicide);
- *sarcina* trebuie evitată în timpul puseelor de activitate a bolii sau în prezenţa unei afectări viscerale (insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă, LES neurologic);
- *fumatul* trebuie întrerupt, fumătorii având un risc mai mare de boală activă.

8.7.2. Tratamentul afectării articulare şi cutanate

Pacienţii cu lupus cutanat izolat, inclusiv discoid, evoluează rareori către LES şi răspund, de obicei, favorabil la tratamente topice (unguente). *Corticosteroizii topici fluuorinaţi* (Fluocinolon, Flumetazon pivalat etc.), în asociere cu hidroxiclorochina, sunt cel mai des folosiţi. Mai recent, preparate topice cu *tacrolimus* şi *pimecrolimus* s-au dovedit eficace la serii mici de pacienţi.

Pentru *artralgiile* simple, se pot folosi *AINS* sau, mai bine, *analgezice* obişnuite (AINS având riscul unor efecte adverse gastro-intestinale, renale şi cardio-vasculare).

Hidroxiclorochina (un antimalaric de sinteză) rămâne terapia de bază pentru pacienţii cu forme uşoare de LES, mai ales cu artralgii/artrită, rash, alopecie şi ulceraţii orale sau genitale. Se administrează iniţial în doză de 200 mg/zi (doză-test), după care se creşte la 400 mg/zi (doza de atac); ameliorarea simptomatologiei permite revenirea la 200 mg/zi, după 3-4 săptămâni (doza de întreţinere). Majoritatea bolnavilor răspund după 1-2 luni de tratament, dar unii chiar după 6 luni (de aceea, nu se poate afirma ineficacitatea tratamentului mai devreme de 6 luni). După obţinerea remisiunii, doza de întreţinere se administrează cu intermitenţă: 5 zile/săptămână sau 20 zile/lună, timp de 6-12 luni. Hidroxiclorochina are şi un uşor efect anti-trombotic şi hipolipemiant. În general, este bine tolerată, singurul risc serios fiind cel de retinopatie; de aceea pacienţii necesită control oftalmologic odată sau de două ori pe an. Un alt efect advers posibil este rash-ul (5-10%).

În formele rezistente se pot folosi corticoterapia sistemică în doze mici (*prednison*, 10 mg/zi) sau *metotrexat* 7,5-15 mg/săptămână.

8.7.3. Tratamentul anemiei hemolitice

Corticosteroizii reprezintă tratamentul de elecţie al anemiei hemolitice din LES. Aproximativ 75% dintre pacienţi răspund bine la corticoizi, dar adesea sunt necesare doze mari. La pacienţii corticodependenţi sau corticorezistenţi, tratamentul este mai dificil. Au fost încercate *azatioprina, ciclosporina, Ig I.V., MMF şi danazolul*, cu rezultate variabile. *Splenectomia* este considerată ultima resursă terapeutică, deoarece, pe lângă riscul operator, se poate complica cu vasculită cutanată sau infecţii severe.

8.7.4. Tratamentul afectării pleuro-pulmonare

Tratamentul *pleureziei lupice* depinde de severitatea acesteia. Revărsatele pleurale mici, asimptomatice nu necesită tratament specific. *AINS* pot fi eficiente pentru tratarea pleureziilor moderate. Pentru formele mai severe sau la pacienţii care se află deja sub corticoterapie, sunt adesea necesare doze crescânde de *corticosteroizi*. Pe termen lung, se poate folosi *hidroxiclorochina*. Procedee invazive, precum drenajul pleural sau pleurodeza, sunt rareori indicate.

Tratamentul *pneumoniei interstiţiale cronice* este puţin cunoscut. Corticoizii, imunosupresoarele sau agenţii citotoxici pot fi eficace, dar nu au fost publicate studii controlate. *Pneumonia acută lupică* răspunde bine, de cele mai multe ori, la *corticoizi*, dar formele corticorezistente necesită *agenţi imunosupresori*. *Hipertensiunea arterială pulmonară* din LES se tratează esenţialmente cu *vasodilatatoare*, ca şi hipertensiunea pulmonară primitivă, dar are un prognostic rezervat; unii autori recomandă asocierea de corticosteroizi sau anticoagulante şi imunosupresoare.

La pacienţii cu *tromboembolism pulmonar* recurent în cadrul SAPL secundar, se indică tratament *anticoagulant* pe termen nelimitat. Dacă acesta nu este suficient, se asociază corticoizi şi imunosupresoare.

8.7.5. Tratamentul afectării orale şi digestive

Leziunile mucoasei orale se tratează cel mai frecvent cu *hidroxiclorochină*. Steroizii şi azatioprina sunt rezervate cazurilor mai severe. Opţiuni de linia a doua sunt: thalidomida, ciclosporina, metotrexatul şi dapsona. Igiena bucală, folosirea băilor de gură cu clorhexidină sau a gargarei cu apă oxigenată ori cu geluri de steroizi sunt metode adjuvante utile. Infecţiile bucale trebuie tratate prompt cu antibiotice.

Leziunile esofagiene şi gastrice, pe lângă terapia patogenică, pot necesita medicaţie simptomatică, precum *antiacide, inhibitori ai pompei de protoni sau prokinetice*. Pacienţii care primesc AINS timp îndelungat necesită tratament protector gastric cu inhibitori ai pompei de protoni (superiori agenţilor anti-H2 şi misoprostolului).

Tratamentul *vasculitei mezenterice* cuprinde: *repaus digestiv* total, bolusuri de *metilprednisolon I.V.* sau doar prednison P.O., eventual în asociere cu *ciclofosfamidă* sau azatioprină. Infarctul şi perforaţia intestinală necesită *intervenţie chirurgicală* de urgenţă.

8.7.6. Tratamentul afectării cardiace

Pericardita uşoară răspunde la *AINS* sau *corticoizi* în doze medii (prednison 0,5 mg/kg/zi). Formele severe sau cu tamponadă necesită corticoizi în doze mari, adesea I.V. (metilprednisolon 1 g/zi × 3 zile). La pacienţii cu pericardită cronică recurentă, MMF, metotrexatul, azatioprina sau Ig I.V. pot fi benefice. Procedeele

invazive, precum pericardiocenteza, fereastra pericardică sau exereza pericardică sunt rareori necesare.

Endocardita Libman-Sachs, fiind asimptomatică în majoritatea cazurilor, de obicei nu necesită tratament specific. Dacă este descoperită în timpul unui puseu de activitate al LES, se recurge la prednison 1 mg/kg/zi, mai ales în absența SAPL. Dacă este depistată într-un stadiu tardiv al bolii, necesită doar supraveghere şi *profilaxia endocarditei infecțioase*, iar în cazul apariției unor disfuncții valvulare hemodinamic semnificative, se indică intervenție chirurgicală (de preferință, protezare mecanică).

Miocardita lupică trebuie tratată cu doze mari de corticoizi, chiar în formele uşoare. În cazurile severe, se recurge la metilprednisolon I.V., urmat de prednison P.O. Ciclofosfamida, azatioprina şi Ig I.V. pot fi benefice.

Coronarita lupică necesită, de asemenea, doze mari de corticoizi. În boala coronariană asociată cu SAPL şi/sau ateroscleroză, se recomandă anticoagulante, antiagregante plachetare şi vasodilatatoare. Insuficiența cardiacă se tratează ca şi în alte cardiopatii.

8.7.7. Tratamentul afectării neurologice

Prima etapă este identificarea şi tratarea posibililor factori agravanți, precum HTA, infecțiile şi tulburările metabolice. Terapia simptomatică, cu antidepresive, antipsihotice sau anticonvulsivante, trebuie luată în considerare, când este cazul. Medicația imunosupresoare, cuprinzând corticoizi în doze mari, ciclofosfamidă, azatioprină şi micofenolat mofetil, este utilizată după protocoale variabile, în absența unor studii controlate de eficacitate. În majoritatea cazurilor se folosesc asocieri de steroizi cu imunosupresoare ± plasmafereză. Terapia anticoagulantă este indicată întotdeauna în prezența manifestărilor neurologice focale asociate cu SAPL, pe termen nelimitat.

NEFROPATIA LUPICĂ

Afectarea renală apare de obicei în primul an de la debutul LES. Depozite intrarenale de Ig sau C se găsesc la aproape toți pacienții cu LES, dar manifestări clinice apar la 50-75%.

8.8. PATOGENEZĂ

NL are o patogeneză autoimună, care implică mai multe mecanisme:

- *Ac anti-ADNdc* se leagă de celulele endoteliale şi mezangiale, atât direct (printr-o reacție încrucişată cu Ag glomerulare), cât şi indirect (prin intermediul unor

„punți" formate de Ag nucleare). De asemenea, aceşti Ac pot pătrunde în interiorul celulelor glomerulare şi tubulare renale (ca şi în celule extrarenale), având ca efect fie proliferarea, fie apoptoza acestora. În fine, ei sunt capabili să inducă eliberarea unor interleukine (IL-1, IL-6, IL-8), factori de creştere (TGFβ), molecule de adeziune (ICAM-1) şi factori pro-agreganți (factorul von Willebrand), ceea ce sugerează rolul lor patogenic în generarea leziunilor glomerulare;

- *nucleosomii* (complexe ADN-histone) sunt eliberați de celule apoptotice. Ei mediază legarea AAN de tip IgG de constituenți ai MBG (heparan-sulfatul) şi sunt capabili să inducă activarea celulelor T;
- *activarea complementului* pe calea clasică de către complexele imune reprezintă unul dintre mecanismele majore ale leziunilor tisulare. Ea generează anafilatoxinele C3a şi C5a, factorul C3b şi complexul de atac membranar C5b-9. Factorii C3a, C5a şi C3b se leagă de celulele inflamatorii, determinând activarea acestora, precum şi de celulele glomerulare, stimulând proliferarea lor. Pe de altă parte, unele componente ale complementului par să aibă un rol protector, având în vedere că deficitele genetice de C1q, C2 sau C4 se asociază cu un risc crescut de LES (de exemplu, pacienții cu carență totală de C1q sau C4 dezvoltă LES în proporție de peste 90%);
- *speciile reactive ale azotului (NO) şi ale oxigenului (ROS)* joacă şi ele roluri patogenice în NL din diferite modele experimentale. Se crede că unul dintre mecanismele majore prin care micofenolatul de mofetil (MMF) poate induce remisiunea NL este inhibarea NO-sintetazei intrinseci (iNOS). De asemenea, agenți antioxidanți, precum N-acetil-cisteina, au demonstrat un efect benefic în NL la şoareci de experiență.

8.9. ANATOMIE PATOLOGICĂ

- Leziuni glomerulare
- Leziuni tubulo-interstițiale
- Leziuni vasculare

8.9.1. Leziunile glomerulare

Leziunile glomerulare sunt clasificate în *6 clase* (după *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, 2004*):

Clasa I: NL mezangială minimă – glomeruli optic normali, dar cu depozite imune mezangiale în IF/ME.

Clasa II: NL mezangială proliferativă – creşterea matricei şi/sau hipercelularitate mezangială în MO, cu depozite imune predominant mezangiale în IF/ME.

Clasa III: NL focală – leziuni active sau inactive focale (< 50% glomeruli afectați), segmentale sau globale, endo- şi/sau extracapilare, cu depozite imune subendoteliale:

- III A: NL focală proliferativă, activă;

- III A/C: NL focală proliferativă şi sclerotică;
- III C: NL focală sclerotică, inactivă.

Clasa IV: NL difuză – leziuni active sau inactive difuze (≥ 50% glomeruli afectaţi), segmentale sau globale, endo- şi/sau extracapilare, cu depozite imune subendoteliale:

- IV A: NL difuză proliferativă, activă;
- IV A/C: NL difuză, proliferativă şi sclerotică;
- IV C: NL difuză sclerotică, inactivă.

Clasa V: NL membranoasă – depozite imune subepiteliale ori sechele morfologice ale acestora în MO, ME sau IF. Poate surveni în asociere cu clasa III sau IV.

Clasa VI: NL avansată sclerotică – ≥ 90% glomeruli sclerozaţi.

Din punct de vedere *prognostic, NL proliferative (clasele III şi IV)* se clasifică astfel:

8.9.1.1. Forma uşoară: NL proliferativă focală (clasa III) fără leziuni histologice severe (precum crescents, necroză fibrinoidă sau indice de cronicitate > 3) şi fără manifestări clinice severe (funcţie renală normală, proteinurie < 3 g/zi).

8.9.1.2. Forme intermediare:

- NL cu caracteristicile de „formă uşoară" descrise mai sus, dar care este rezistentă la terapia iniţială de inducţie, sau răspunde parţial, sau răspunde tardiv (> 6 luni);
- NL proliferativă focală (clasa III) cu leziuni histologice severe sau creşterea cu ≥ 30% a creatininemiei;
- NL proliferativă difuză (clasa IV) fără leziuni histologice severe.

8.9.1.3. Forme severe:

- NL moderat-severă, definită la fel ca formele intermediare, dar care nu se remite după 6-12 luni de tratament;
- NL proliferativă focală sau difuză, cu insuficienţă renală şi necroză fibrinoidă sau crescents în > 25% din glomeruli;
- NL mixtă, proliferativă şi membranoasă;
- NL proliferativă cu indice mare de cronicitate, cu sau fără indice mare de activitate (adică, indice de cronicitate > 4 sau indice de cronicitate > 3 cu indice de activitate > 10);
- NL rapid progresivă (dublarea creatininemiei în mai puţin de 3 luni).

NL membranoasă (clasa V) se clasifică astfel:

- Forma uşoară: proteinurie < 3 g/zi, cu funcţie renală normală;
- Forma intermediară: proteinurie ≥ 3 g/zi, cu funcţie renală normală;
- Forma severă: proteinurie ≥ 3 g/zi, cu insuficienţă renală (creşterea cu cel puţin 30% a creatininemiei).

8.9.2. Leziunile tubulo-interstiţiale

Patogeneza acestor leziuni este neclară, dar severitatea lor se corelează cu prognosticul bolii. Se constată leziuni inflamatorii, fibroză, alterări ale epiteliului tubular. Uneori, în IF apar depozite granulare sau liniare de Ig de-a lungul MBT.

8.9.3. Leziunile vasculare

Tromboza arterei sau a venei renale este legată de prezenţa *Ac anti-fosfolipidici* (APL). Afectează sever funcţia renală.

Vasculita necrozantă a vaselor mici intrarenale se caracterizează prin depozite de CI vasculare şi se manifestă clinic prin insuficienţă renală fără proteinurie şi fără modificarea sedimentului urinar.

Microangiopatia trombotică este de asemenea legată de prezenţa APL. Există şi cazuri în care LES se asociază cu o purpură trombocitopenică trombotică (PTT)

8.9.4. Rolul PBR în LES

Puncţia-biopsie renală este utilă pentru:

- diagnosticul de LES (rar);
- clasificarea NL;
- stabilirea prognosticului;
- urmărirea evoluţiei (prin biopsii repetate).

Transformarea, în timp, a unei clase de NL în alta este posibilă (20-30%). Mai frecvent formele mai uşoare se transformă în forme mai severe (cls. II în cls. III / IV sau cls. III în cls. IV). Rareori, se poate constata transformarea claselor II, III sau IV în clasa V (forme cu mecanism patogenic diferit?). Transformarea este imprevizibilă, dar adesea poate fi anunţată de agravarea proteinuriei sau a funcţiei renale.

8.9.5. Markeri histologici de activitate şi de cronicitate

8.9.5.1. Markeri de activitate:

- Proliferarea celulară endocapilară;
- Proliferarea celulară extracapilară (semilune celulare);
- Trombi;
- Necroză fibrinoidă;
- Infiltrat inflamator glomerular sau interstiţial.

Fiecare element este notat cu un punctaj de la 0 la 3, în funcţie de severitate. Un scor de activitate crescut indică necesitatea tratamentului imunosupresiv.

8.9.5.2. Markeri de cronicitate:

- Scleroză glomerulară;
- Semilune fibroase;

- Fibroză interstițială.

Fiecare element este notat de la 0 la 3, în funcție de severitate. Un scor de cronicitate crescut are o semnificație prognostică negativă pentru funcția renală.

Tabelul 3. Corelații anatomo-clinice.

Forma histologică	Manifestări clinice	Prognostic renal	Tratament imunosupresiv
NL mezangială	AUA; rar SN, HTA sau IR	Excelent	Nu
NL focală	AUA, adesea SN, HTA şi IR	Variabil	Da
NL difuză	SN, HTA şi IR frecvente	Variabil	Da
NL membranoasă	De obicei, SN	Variabil	Da
NL sclerozantă	IRC + HTA	Stadiu final al cls. IV / V	Nu
Nefrita tubulo-interstițială	Acidoză tubulară tip I (distală), hiper/ hipokaliemie	Negativ	Da
Vasculita renală prin depozite de CI	IRA	Negativ	Da
Microangiopatia trombotică	IRA, HTA severă APL	Variabil	Nu (plasmafereză, anticoagulante)
Tromboza de venă renală	SN + APL	Variabil	Nu (anticoagulante)

8.10. MANIFESTĂRI CLINICE

Debutul este variabil, prin una din formele următoare:

- *Anomalii urinare asimptomatice*: hematurie microscopică, proteinurie;
- *Sindrom nefrotic* (SN) (40%);
- Excepțional, *IRA oligurică* (în caz de vasculită severă cu tromboze capilare sau semilune epiteliale);
- *BCR.*

Forme clinico-evolutive:

- *Anomaliile urinare asimptomatice* (AUA) pot persista mulți ani, având o evoluție ondulatorie, cu recidive şi remisiuni;
- *Sindromul nefrotic* evoluează lent progresiv spre BCRT în ~ 10 ani;
- *Sindromul nefrotic cu IR de la debut*, în lipsa tratamentului adecvat, evoluează spre BCRT sau deces prin alte complicații în ~ 2 ani;
- *Vasculita renală*, rară, poate evolua cu HTA malignă (complicată cu edem papilar, IRA, encefalopatie), IR rapid progresivă sau IRA oligo-anurică;

- *Microangiopatia trombotică* se manifestă prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, afectare neurologică şi IRA. Apare mai frecvent la femei gravide cu APL.

8.11. MONITORIZAREA NEFROPATIEI LUPICE

Titrul *ANA* nu se corelează nici cu severitatea, nici cu activitatea NL.

Ac anti-ADNdc se corelează mai bine atât cu clasa ISN/RPS (sunt, de regulă, mai crescuţi în formele proliferative – clasele III şi IV – decât în forma membranoasă – clasa V), cât şi cu activitatea LES. Creşterea titrului acestor Ac prezice adesea o exacerbare a NL, dar această corelaţie nu este suficient de puternică pentru a impune tratarea preemptivă a unui pacient la care se constată creşterea Ac, ci doar o supraveghere clinică mai atentă.

Ac anti-nucleosomi şi *anti-C1q* ar putea fi mai valoroşi pentru estimarea riscului apariţiei unui puseu de NL. Rolul lor este încă în curs de evaluare.

Corelaţia nivelului seric al unor *factori ai complementului* cu gradul de activitate a bolii sau cu riscul unui puseu de NL este discutabilă. Scăderea C3 şi/sau a C4 nu impune modificarea tratamentului imunosupresor, dar, la fel ca şi creşterea titrului Ac anti-ADNdc, indică necesitatea unei monitorizări clinice mai atente a pacienţilor.

Dozarea concentraţiei urinare a unor citokine (ca IL-2) ar putea fi utilă pentru urmărire a NL, dar această metodă are o accesibilitate restrânsă.

8.12. EVOLUŢIE. PROGNOSTIC.

8.12.1. Remisiunea (sau răspunsul la tratament) se defineşte prin scăderea proteinuriei < 1 g/zi (sau < 0,3 g/zi la cazurile de NL diagnosticată mai recent de 6 luni), albuminemie normală, sediment urinar inactiv şi funcţie renală stabilizată sau ameliorată.

8.12.2. Remisiunea parţială (răspunsul parţial) înseamnă scăderea semnificativă a proteinuriei (cu ≥ 50% şi < 3 g/zi, dacă proteinuria a fost iniţial nefrotică, sau ≤ 1 g/zi, dacă proteinuria a fost iniţial sub-nefrotică) şi stabilizarea sau ameliorarea funcţiei renale.

8.12.3. Eşecul terapeutic reprezintă persistenţa unei proteinurii ≥ 3 g/zi sau a oricărei proteinurii asociate cu albuminemie < 3 g/dl sau deteriorarea progresivă a funcţiei renale (creşterea creatininemiei cu > 30% sau cu > 0,3 mg/dl) după primele 6-12 luni de tratament.

8.12.4. Puseele de activitate (sau recăderile) survin la 30-70% dintre pacienţii la care s-a obţinut remisiune şi se află sub terapie de întreţinere. Ele pot fi de două tipuri:

- *Proteinuric*: creşterea proteinuriei cu > 2 g/zi, sau cu > 0,5 g/zi, dar cu albuminemie < 3,5 g/dl, sau cu > 50% dacă proteinuria a fost redusă în urma terapiei de inducţie, dar s-a menţinut tot la nivel nefrotic;
- *Nefritic*: *uşor* (sediment urinar activ, cu eritrocite dismorfice şi cilindri celulari), *moderat* (sediment urinar activ şi proteinurie ≥ 1 g/zi) sau *sever* (sediment urinar activ şi creşterea stabilă a creatininemiei cu > 30% într-o perioadă ≤ 6 luni).

8.12.5. Factorii de risc pentru apariţia recăderilor sunt:

- Factori demografici: vârsta tânără, sexul masculin, rasa neagră;
- Factori ce ţin de activitatea bolii: LES sever, HTA, scoruri ridicate de activitate clinică a bolii;
- Factori ce ţin de tratament: întârzierea iniţierii terapiei, întârzierea obţinerii remisiunii, remisiunea parţială;
- Factori serologici: C4 scăzut, creşterea Ac anti-ADNdc.

Datorită progreselor terapeutice din ultimii ani, prognosticul NL s-a ameliorat considerabil: supravieţuirea renală este circa 90% după 5 ani şi 80% după 10 ani de la stabilirea diagnosticului. În 10 ani, rata deceselor este de 5-10%, iar cea a BCR terminale 5-15%.

8.12.6. Factorii de prognostic negativ sunt:

- Factori demografici şi sociali: vârsta tânără, sexul masculin, rasa neagră, nivelul socio-economic scăzut;
- Factori imunologici: titrul crescut al Ac anti-ADNdc, Ac anti-C1q, APL;
- Factori histologici: clasele III şi IV, indicii de activitate şi cronicitate, proliferarea extracapilară, necroza fibrinoidă, atrofia tubulară şi fibroza interstiţială, transformarea histologică, trombozele capilare;
- Factori clinico-biologici: creşterea creatininemiei, sindromul nefrotic, absenţa remisiunii în primul an, HTA persistentă, hipocomplementemia, anemia, puseele de NL;
- Factori legaţi de tratament: lipsa complianţei pacientului, introducerea tardivă a ciclofosfamidei, corticoterapia izolată (vs combinaţia corticoterapie + ciclofosfamidă).

8.13. TRATAMENT

8.13.1. Tratamentul nefroprotector nespecific

8.13.1.1. Tratamentul proteinuriei.

Se recomandă tratament cu blocanţi ai SRAA (IECA, ARA II, spironolactona) la toţi pacienţii cu NL.

8.13.1.2. Tratamentul HTA.
Hipertensiunea arterială este un factor de risc major renal şi cardiovascular. Obiectivul este, ca şi în alte nefropatii, un nivel al TA < 130/80 mm Hg sau < 125/75 mm Hg, dacă proteinuria este > 1 g/zi. Iniţierea tratamentului se face, de preferinţă cu un *IECA* (sau un ARA II, dacă există contraindicaţii/efecte adverse ale IECA). În treapta a 2-a se introduce un *diuretic* tiazidic sau, în cazurile cu sindrom nefrotic ori creatininemie > 2 mg/dl, un diuretic de ansă. În treapta a 3-a se adaugă un *ARA II* (cu condiţia să nu existe hiperkaliemie > 5 mEq/l), şi, în fine, dacă tot nu este suficient, se va recurge, suplimentar, la un antagonist calcic non-dihidropiridinic sau la un beta-blocant.

8.13.1.3. Alte măsuri: reducerea aportului proteic la 0,8-1 g/zi la pacienţii cu insuficienţă renală (chiar în stadiul incipient), evitarea aportului hidric excesiv, oprirea fumatului.

8.13.2. Tratamentul imunosupresor

Este ghidat atât de elemente *histologice*, cât şi *clinice*.

8.13.2.1. NL mezangială (clasele I şi II) are un prognostic renal bun întotdeauna şi nu necesită terapie imunosupresivă.

8.13.2.2. Tratamentul NL proliferative (clasele III A, III A/C şi IV A, IV A/C)
În ultimii 10 ani, o serie de studii au demonstrat că terapia combinată corticosteroizi + ciclofosfamidă (CYC) este mai eficientă decât fiecare din cele două medicamente în parte, devenind astfel regimul standard de tratament al formelor severe de LES. Pentru CYC, administrarea intermitentă, în bolusuri I.V., este preferabilă administrării continue P.O, datorită toxicităţii mai reduse. Totuşi, acest regim nu este eficient decât la maximum 80% dintre pacienţi şi, pe de altă parte, se însoţeşte de riscul unor efecte adverse serioase, precum infecţiile, toxicitatea gonadală şi neoplaziile. Ca urmare, în ultimii ani au fost căutate noi variante terapeutice.

Tratamentul imunosupresor are două faze: *de inducţie* şi *de menţinere* a remisiunii.

Tratamentul de inducţie a remisiunii

Acest tratament se adresează oricărui puseu de activitate a NL, urmărind obţinerea remisiunii.

Protocolul standard, dezvoltat de *National Institute of Health (NIH)*, cuprinde:

- *CYC în bolusuri I.V. lunare de 0,5-1 g/m^2 suprafaţă corporală, timp de 6 luni,* în asociere cu
- *Metilprednisolon (MP) I.V. 1 g/zi × 3 zile consecutive la începutul fazei de inducţie, urmat de prednison (PDN) P.O. 0,5-1 mg/kg/zi ca doză iniţială, care se reduce apoi treptat.* Unii autori preferă să administreze lunar bolusuri de MP

I.V., simultan cu bolusurile de CYC. Alţii recomandă corticoterapia I.V. doar în cazurile severe şi corticoterapie orală în cele moderate.

Studiul european *Euro-Lupus Trial* a impus o nouă schemă de tratament, mai puţin agresivă, constând în *6 bolusuri de 0,5 g CYC administrate la intervale de două săptămâni*, (doza totală 3g) schemă care s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca şi schema NIH, dar a fost asociată cu un risc mai mic de complicaţii infecţioase. De remarcat, totuşi, că acest studiu a inclus predominant pacienţi de rasă albă (85%) şi cu afectare renală moderată (proteinurie sub-nefrotică şi creatininemie medie normală), având deci un prognostic relativ bun.

CYC poate fi administrată şi *P.O.*, continuu (1-3 mg/kg/zi), cu o eficacitate uşor superioară faţă de administrarea I.V., dar cu o rată a efectelor adverse mai mare.

Folosirea *azatioprinei (AZA)* în faza de inducţie, în locul CYC, a fost propusă şi testată cu succes în unele studii de mică amploare (eficienţă bună, toxicitate mai mică), dar experienţa acumulată este insuficientă pentru a susţine această opţiune terapeutică.

Micofenolatul de mofetil (MMF) inhibă sinteza bazelor purinice, suprimând selectiv proliferarea limfocitelor T şi B. Faţă de CYC, are avantajul de a fi mult mai puţin toxic (în particular, este lipsit de toxicitate gonadică, iar riscul infecţios este şi el net inferior). Într-un studiu recent, MMF s-a dovedit mai eficace decât CYC în inducerea remisiunii complete la pacienţi cu funcţie renală normală sau moderat alterată (RFG > 30 ml/min), dar nu a fost testat şi la cazuri cu insuficienţă renală mai severă. De asemenea, durata studiului a fost scurtă (6 luni). În plus, doza şi durata optimă a terapiei cu MMF în NL nu sunt clare (probabil 2-3 g/zi, 6 luni).

Rituximab este un anticorp monoclonal anti-CD20, capabil să prevină proliferarea limfocitelor B. Pare să fie foarte eficace, putând controla majoritatea manifestărilor LES. Deoarece încă nu a fost testat în studii comparative dublu-orb, nu se ştie dacă poate fi utilizat izolat sau trebuie asociat cu alte imunosupresoare şi anume, în ce combinaţii. De aceea, utilizarea sa este deocamdată indicată doar la *cazurile de NL care prezintă rezistenţă sau contraindicaţii la terapia imunosupresoare convenţională.*

Imunoglobulinele polivalente I.V. (Ig I.V.) exercită diverse efecte imunomodulatoare şi, ca urmare, sunt utilizate din ce în ce mai mult în tratamentul bolilor autoimune. Totuşi, mecanismul lor de acţiune rămâne neclar (cel mai probabil, accelerează catabolismul IgG). Ig I.V. au fost folosite în terapia diferitelor manifestări ale LES (trombocitopenia, afectarea SNC, SAPL, NL), cu efecte benefice prompte, dar de scurtă durată. În NL, au fost raportate cazuri de ameliorare a proteinuriei, a sindromului nefrotic şi a creatininemiei. Pe de altă parte, Ig I.V. pot avea (rar) efecte toxice tubulare renale, până la necroză tubulară acută. În concluzie, tratamentul cu Ig I.V. este rezervat, ca şi rituximabul, *cazurilor rezistente la terapia standard*, cu CYC.

O altă variantă de terapie de inducţie este asocierea inhibitorului de calcineurină cu MMF sau azatioprină, plus glucocorticoizi (*multitarget therapy*).

Alegerea terapiei de inducţie rămâne la latitudinea medicului: ciclofosfamidă sau micofenolatul de mofetil. Acesta trebuie să ţină cont de o serie de factori: MMF a fost folosit cu succes în obţinerea remisiunii la rasa neagră şi la hispanici, fără

boală severă la prezentare (creatininemie medie 1,1 mg/dl, proteinurie 3-4,7 g/zi) dar nu există date pe termen lung (peste 1 an); CYC se preferă la pacienţi cu boală mai severă (creştere marcată a creatininemiei şi/sau crescent la PBR); preferinţa pacientei (dacă doreşte o sarcină, pentru a evita toxicitatea ovariană a CYC se preferă MMF).

Inducţia cu CYC se poate realiza astfel:

- 6 pulsuri de 500 mg iv CYC administrate la 2 săptămâni (doza cumulativă 3g) sau
- 4-7 pulsuri de 0,5-1g/m2 lunare iv CYC.

Ambele regimuri se administrează după 3 pulsuri de 750 mg Metilprednisolon iv urmate de glucocorticosteroizi oral – prednison 0,5 mg/kc/zi timp de 4 săptămâni cu scăderea ulterioară a dozei până la cea de întreţinere.

Inducţia cu MMF se face ca în trialul ALMS (Aspreva Lupus Management Study):

- 500 mg de 2 ori/zi, cu creşterea dozei cu 500 mg pe săptămână până la doza maximă de 3g/zi în funcţie de răspunsul clinic şi apariţie efectelor adverse.
- PDN 1 mg/kc/zi (maxim 60 mg/zi) maxim 8 săptămâni, cu scădere ulterioară pînă la doza de întreţinere 5-10 mg/zi.

MMF şi PDN se administrează în schema prezentată pentru inducţie 6 luni, după care se trece la terapia de întreţinere. Dacă după 6 luni nu se obţine remisiunea, se consideră rezistenţă la MMF şi se trece la terapia cu CYC.

Plasmafereza poate fi asociată la pacienţii cu nefropatie lupică proliferativă care progresează rapid şi necesită dializă (extrapolare de la trialul MEPEX – pacienţi cu granulomatoză Wegener) şi la cei cu anticorpi antifosfolipidici sau purpură trombotică trombocitopenică.

Tratamentul de menţinere a remisiunii

Terapia de întreţinere urmăreşte evitarea recăderilor şi controlul bolii active remise parţial, dar căutând să minimizeze, pe cât posibil, efectele adverse ale medicaţiei imunosupresoare. Regimul şi durata optimă a acestui tratament rămâne controversată.

Protocolul standard al NIH prevede continuarea CYC ca tratament de întreţinere, în bolusuri I.V. de 0,5-1 g/m^2 la fiecare 3 luni, timp de 2 ani, în asociere cu doze mici de prednison.

Studii mai recente au demonstrat că *AZA* (1-3 mg/kg/zi) şi *MMF* (0,5-2 g/zi) sunt *mai eficace* decât CYC pentru prevenirea recăderilor NL, a deceselor şi a IRC terminale, şi au mult *mai puţine efecte adverse* infecţioase, digestive şi gonadale. Studiul MAINTAIN arată echivalenţa MMF şi a AZA în menţinerea remisiunii. Într-un alt studiu, *ciclosporina A* (*CyA*), 5 mg/kg/zi, s-a dovedit la fel de eficace ca şi AZA ca terapie de întreţinere, timp de până la 4 ani. Ca urmare, *C. Ponticelli* consideră că atât AZA, cât şi MMF şi CyA pot fi luate în considerare în terapia de menţinere.

Alegerea medicamentului imunosupresor pentru terapia de întreţinere trebuie să ţină cont de diverşi factori.

- AZA este mai ieftină decât MMF.
- AZA este preferată la pacienţii la pacienţii la care terapia de inducţie s-a efectuat

cu CYC. Trecerea pe AZA 2 mg/kc/zi (maxim 150-200 mg/zi) se începe la 2-4 săptămâni după ultima doză de CYC cu condiția ca numărul de globule albe să fie peste 4000/mm^3 iar numărul PMN peste 1500/mm^3. Pacienții care nu tolerează AZA vor fi tratați cu MMF.

- MMF este preferată la pacienții la care terapia de inducție s-a făcut cu acest medicament. Se administrează 1000-2000 mg/zi MMF în funcție de toleranța la medicament. Pacienții care nu tolerează MMF vor fi tratați cu AZA.
- AZA sau CyA sunt preferate la femeile care sunt în remisiune completă sau doresc o sarcină.
- CyA este terapie de linie 3.
- Durata administrării terapiei de întreținere este minim 18-24 luni. Se poate prelungi până la 5 ani.
- Terapia cu glucocorticoizi în doze mici (PDN 0,05-0,2mg/kc/zi) se asociază terapiei de menținere a remisiunii.

8.13.2.3. Tratamentul nefropatiei lupice membranoase

NL membranoasă reprezintă aproximativ 20% dintre cazurile de NL. Evoluția şi prognosticul acestei forme sunt foarte variabile. În general, este considerată o formă mai uşoară decât formele proliferative, dar prezintă, în mod particular, un risc important de complicații trombotice şi aterosclerotice. Terapia optimă este neclară, deoarece există puține studii clinice controlate. Au fost testați diferiți agenți imunosupresori (CYC, AZA, MMF, Tacrolimus, CyA sau clorambucil), în combinație cu corticosteroizi. Alegerea regimului terapeutic trebuie să fie făcută în funcție de severitatea bolii.

În formele uşoare (cu proteinurie sub-nefrotică şi funcție renală normală), pentru terapia de inducție se recomandă PDN în doze mari, cu sau fără AZA, dar o alternativă ce merită a fi luată în considerare este CyA + PDN în doze mici.

În formele moderate şi severe (cu sindrom nefrotic sau insuficiență renală) există mai multe opțiuni terapeutice. *Austin şi Illei* recomandă *PDN în doze mari* (1-2 mg/kg la două zile, timp de 2 luni, apoi scădere progresivă în 3-4 luni, până la circa 0,25 mg/kg la 2 zile), *singur sau în asociere* cu *CYC* I.V. (bolusuri de 0,5-1 g/m^2 la intervale de 1-3 luni) sau P.O. (2 mg/kg/zi), sau cu *CyA* (< 5 mg/kg/zi), sau cu *AZA* (2 mg/kg/zi).

De asemenea, *MMF* este o opțiune rezonabilă. MMF cu sau fără inhibitor de calcineurină este o terapie eficientă pentru NL membranoasă ce asociază leziuni proliferative (clasa IV).

Recomandările de tratament imunosupresor formulate de *Boumpas et al* (2005) sunt redate în Tabelul 4.

Noi agenți terapeutici în tratamentul nefropatiei lupice (testați în combinație cu terapiile standard) sunt: Ocrelizumab, Abatacept, Belimumab, ACTH, Laquinimod.

Tabelul 4. Terapia imunosupresivă în NL (după Boumpas et al, 2005).

Severitatea bolii	Terapie de inducție	Terapie de întreținere
NL proliferativă		
Ușoară	PDN în doze mari (0,5-1 mg/kg/zi), 4-6 săptămâni, apoi scădere treptată, în 3 luni, până la 0,125 mg/kg la 2 zile ± AZA 1-2 mg/kg/zi. Dacă nu se obține remisiune în 3 luni, se tratează ca formele intermediare sau severe.	PDN în doze mici (≤ 0,125 mg/kg la 2 zile) ± AZA 1-2 mg/kg/zi. Se poate încerca în continuare reducerea dozei de PDN o dată pe an, dacă remisiunea se menține.
Intermediară	MMF 2 g/zi (sau AZA?) + PDN ca mai sus. Dacă nu se obține remisiune în 6 luni, CYC în bolusuri I.V. lunare ± MP idem, 6 luni (total 7 bolusuri). Alternativă: CYC 0,5 g I.V. la fiecare 2 săptămâni × 6 bolusuri. Se asociază PDN 0,5 mg/kg/zi, 4 săptămâni, apoi scădere progresivă.	MMF 1,5 g/zi, 6-12 luni, apoi 1 g/zi. CYC I.V. la fiecare 3 luni, sau AZA.
Severă	CYC I.V. lunar + MP I.V. lunar, 6-12 luni. Dacă nu se obține remisiune, MMF 2 g/zi sau rituximab.	CYC I.V. la fiecare 3 luni, cel puțin 1 an după obținerea remisiunii, sau AZA, sau MMF.
NL membranoasă		
Ușoară	PDN în doze mari ± AZA.	PDN în doze mici ± AZA.
Medie/severă	CYC I.V. la 2 săptămâni × 6 bolusuri ± MP. Sau CyA (3-5 mg/kg/zi) ± AZA Sau MMF + PDN în doze mari	PDN în doze mici, sau AZA, sau ambele, în combinație.

8.13.3. Dializa

În BRC terminală, de obicei, activitatea imunologică a bolii se reduce, astfel că manifestările serologice şi clinice se ameliorează, deşi există excepții notabile. La pacienții cu SAPL există riscul trombozei fistulei AV.

8.13.4. Transplantul renal

Riscurile transplantului renal sunt legate, în mod particular la pacienții cu LES, de afectarea cardiovasculară, de riscul infecțios şi de riscul neoplazic. O evaluare cardiacă atentă (ECG, echocardiografică, nucleară, eventual angiografică) este necesară înainte de transplant. Cercetarea APL este obligatorie. De asemenea, pentru a se evita cumularea efectelor adverse ale medicației imunosupresoare, se recomandă ca

transplantul să se facă la o distanță de cel puțin 1-2 ani de orice astfel de terapie.

Riscul de recidivă a NL pe rinichiul transplantat este variabil (3-30%), dar, de cele mai multe ori, leziunile histologice sunt uşoare (mezangiale sau proliferative focale uşoare) şi nu afectează funcția grefonului. În schimb, prezența APL creşte riscul complicațiilor trombotice, în particular ale grefonului renal, ce pot duce la pierderea acestuia.

Regimurile imunosupresoare de prevenire a rejetului nu diferă de cele general recomandate. Minimizarea dozelor de corticoizi este de dorit la toți pacienții, pentru evitarea complicațiilor acesteia.

Pe termen lung, cei mai mulți autori au raportat rezultate ale transplantului renal la fel de bune la pacienții cu LES ca şi la cei cu alte nefropatii. Prognosticul este mai rău la pacienții de rasă neagră, la cei cu APL şi la cei care au fost tratați prin dializă peritoneală (vs hemodializă) anterior transplantului.

8.13.5. Utilizare imunosupresoarelor în sarcină

În formele uşoare de boală terapia imunosupresoare ar trebui evitată dacă este posibil. Doze mici de glucocorticoizi (prednison 5-15 mg/zi) sunt prima alegere dacă tratamentul este necesar.

În formele moderate şi severe de boală glucocorticosteroizii, AZA, CyA şi IG iv pot fi tolerate de către făt.

În formele amenințătoare de viață doze mari de glucocorticosteroizi, CyA, AZA şi 6 mercaptopurina pot fi utilizate. CYC trebuie rezervată acelor cazuri la care nu există alte terapii disponibile.

Leflunomida, methotrexatul, clorambucilul şi MMF trebuie evitate în toate circumstanțele.

Bibliografie selectivă

- Austin H. A., Illei G. G. Membranous lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:65-71.
- Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: 25-30.
- Bomback A. S., Appel G. B. Update on the treatment of lupus nephritis. *JASN* 2010;21:2028-2035.
- Boumpas D. T., Sidiropoulos P., Bertsias G. Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: what therapy and for whom? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1(1):22-30.
- D'Cruz D. P. Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006; 332:890-894.
- Doria A., Iaccarino L., Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Turriel M., Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14:683-686.
- Gill J. M., Quisel A. M., Rocca P. V., Walters D. T. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician* 2003; 68:2179-86.
- Hanly J. G., Harrison M. J. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19(5):799-821.
- Jadoul M. Optimal care of lupus nephritis patients. *Lupus* 2005; 14:72–76.

- Keane M. P., Lynch J. P. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000;55:159-166.
- Lai K. N., Tang S. C. W., Mok C. C. Treatment for lupus nephritis: a revisit. *Nephrology* 2005; 10:180-188.
- Lenz O., Contreras G. Treatment options for severe lupus nephritis. *Arch Immunol Ther Exp* 2004; 52:356-365.
- Mok C. C., Lau C. S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56:481-490.
- Mok C. C. Prognostic factors in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:39-44.
- Ponticelli C., Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:95-98.
- Sidiropoulos P. I., Kritikos H. D., Boumpas D. T. Lupus nephritis flares. *Lupus* 2005; 14:49-52.
- Sultan S. M., Ioannou Y., Isenberg D. A. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 38:917-932.
- Tang S., Lui S. L., Lai K. N. Pathogenesis of lupus nephritis: an update. *Nephrology* 2005; 10:174-179.
- Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus* 2006; 15:757-761.
- Waldman M., Appel G. B. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;70:1403-1412.

CAPITOLUL 9

VASCULITELE

9.1. INTRODUCERE

Vasculitele reprezintă un grup de boli caracterizate printr-o *afectare inflamatorie a peretelui vascular*. Calibrul vaselor afectate şi mecanismele patogenice implicate sunt variabile. Unele vasculite sunt denumite *„necrozante"*, ceea ce semnifică prezenţa unei necroze fibrinoide la nivelul mediei arterelor, asociată cu inflamaţie (infiltrate cu celule inflamatorii) intimală şi adventicială. Alte vasculite se caracterizează prin *infiltrate cu celule gigante* şi distrucţia limitantei elastice interne, fără necroză fibrinoidă. În sfârşit, alte vasculite sunt denumite *„leucocitoclazice"*, caracterizate printr-un infiltrat perivascular cu neutrofile, fără necroză fibrinoidă şi fără celule gigante.

9.2. CLASIFICARE *(CHAPEL HILL, 1993)*:

- ***Vasculite ale vaselor mari***
  - *Arterita temporală cu celule gigante*. Arterită granulomatoasă a aortei şi a ramurilor ei principale. Afectează preponderent ramurile extracraniene ale carotidei şi, în special, artera temporală. Survine după vârsta de 50 de ani. Se asociază cu polimialgia reumatică.
  - *Arterita Takayasu*. Inflamaţie granulomatoasă a aortei şi a ramurilor ei principale. Survine, de obicei, înainte de vârsta de 50 de ani.
- ***Vasculite ale vaselor medii***
  - *Poliarterita nodoasă*. Inflamaţie necrozantă a arterelor de calibru mediu şi mic, fără afectare glomerulară, fără afectarea inflamatorie a arteriolelor, a capilarelor şi a venulelor.
  - *Boala Kawasaki*. Arterită a arterelor de calibru mare, mediu şi mic, asociată unui sindrom limfo-cutaneo-mucos. Atingerea coronarelor este frecventă. Apare de obicei la copii.
- ***Vasculite ale vaselor mici***

- *Granulomatoza Wegener.* Inflamaţie granulomatoasă a tractului respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mic şi mediu. Glomerulonefrita necrozantă este frecventă.
- *Sindromul Churg-Strauss.* Inflamaţie granulomatoasă cu eozinofile a arborelui respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mediu şi mic, astm si eozinofilie sangvină.
- *Poliangeita microscopică.* Inflamaţie necrozantă pauci-imună a vaselor de calibru mic. Glomerulonefrita necrozantă este foarte frecventă. Capilarita pulmonară este, de asemenea, frecventă.
- *Purpura Henoch-Schonlein.* Vasculită cu depozite de IgA ce afectează vasele mici. Tipic, afectează pielea, articulaţiile, intestinul şi glomerulii. *Vasculita din crioglobulinemia esenţială.* Vasculită cu depozite de crioglobuline, asociată cu crioglobulinemie. Afectare cutanată şi glomerulară frecventă. –
- *Angeita leucocitoclazică cutanată.* Angeită cutanată izolată. Fără glomerulonefrită sau vasculită sistemică.

Termenul de *„calibru mare"* corespunde aortei şi ramurilor mari ale acesteia. Vasele de *„calibru mediu"* sunt principalele artere viscerale: renale, hepatice, coronare şi mezenterice. Vasele de *„calibru mic"* sunt venulele, capilarele, arteriolele şi arterele intraparenchimatoase distale ce se continuă cu arteriolele. Unele vasculite ale vaselor mari pot afecta şi vase de calibru mediu, dar vasculitele vaselor medii nu trebuie să afecteze vase mai mici decât arterele.

9.3. POLIARTERITA NODOASĂ (PAN)

9.3.1. Definiţie

Vasculită sistemică necrozantă, ce afectează arterele de calibru mediu şi mic.

9.3.2. Epidemiologie

Poliarterita nodoasă este o boală rară. Incidenţa anuală este de 5-10 cazuri / 100.000 loc. Afectează în mod egal ambele sexe. Poate să apară la orice rasă. Vârsta de predilecţie: 40-60 ani.

9.3.3. Etiologie

PAN poate fi:

- Primitivă *(majoritatea cazurilor)*;
- Secundară: VHB *(10-30% din toate cazurile de PAN);* Alte virusuri (rar): HIV, CMV, parvovirus B19, HTLV1, VHC, herpes virusuri; **Hemopatii: leucemia cu tricholeucocite, sindroame mielodisplazice (leucemia mielo-monocitară cronică, anemia refractară); Neoplazii (?).**

9.3.4. Patogeneza PAN este neclară. Ar putea fi implicați mai mulți factori:

- *Depozite de complexe imune* Ag-Ac au fost evidențiate, uneori, la nivelul arterelor (de exemplu, în PAN secundară hepatitei cu VHB, aceste complexe conțin AgHBs). Complexele imune activează complementul, care, la rândul său, stimulează migrarea și activarea neutrofilelor.
- *ANCA* (p-ANCA sau c-ANCA) se întâlnesc rar (< 5%). Unii autori consideră că, de fapt, în aceste cazuri, nu este vorba de PAN, ci de poliangeită microscopică (PAM) și că prezența ANCA ar trebui să fie un criteriu de excludere a PAN.
- *Ac anti-celule endoteliale (AACE)* au fost implicați în patogeneza PAN, dar Ag specific de pe celulele endoteliale nu este cunoscut. Mai mult, AACE nu sunt specifici PAN, putând fi întâlniți și în alte tipuri de vasculite.
- *Citokine*. În PAN au fost descrise nivele serice crescute ale unor citokine pro-inflamatorii, precum IFN- α și IL-2 (și, mai puțin, TNF-α și IL-1-β).
- *Limfocitele T* (în special CD8+) și *macrofagele* se întâlnesc frecvent la examenul microscopic al leziunilor vasculare, uneori fiind predominante.

9.3.5. Anatomie patologică

Leziunea histologică elementară caracteristică PAN este o *vasculită necrozantă* ce interesează *arterele de calibru mediu și mic*, mai rar arteriolele și foarte rar venulele. Poate fi afectată orice arteră (cu excepția aortei și a arterelor pulmonare), dar cel mai frecvent sunt implicate *arterele musculare* și *ale nervilor periferici*.

Leziunile vasculare sunt *segmentare*, astfel încât zone afectate alternează cu zone sănătoase, de-a lungul aceleiași artere.

Leziunile evoluează în două stadii:

- *Stadiul inflamator (acut)* se caracterizează printr-un *infiltrat celular polimorf* în peretele arterial (în special polinucleare neutrofile, dar și limfocite T CD8+, macrofage și eozinofile), asociat cu *necroza fibrinoidă a mediei*. Fibrinoidul (un material proteic omogen, eozinofil, cu aspect asemănător fibrinei) invadează structurile elastice, mai ales limitanta elastică internă. Leziunile inflamatorii se pot complica cu *anevrisme* și *tromboze*. În imunofluorescență (IF) se observă, uneori, depozite de Ig și complexe imune.
- *Stadiul fibros (cronic)*, în care are loc reparația cicatricială a leziunilor, se caracterizează printr-o endarterită fibroasă, care poate determina *ocluzii vasculare*. Anevrismele, de obicei, regresează în acest stadiu.

O trăsătură specifică PAN este *coexistența leziunilor de vârste diferite* (acute și cronice) în teritorii învecinate și, uneori, chiar suprapuse în același teritoriu.

9.3.6. Manifestări clinice

- *Debutul* este brusc, cu alterarea stării generale, dureri articulare și musculare sau neuropatie (mononevrită), uneori debut visceral, afectând inițial un singur organ (rinichi, tub digestiv), după care manifestările se extind rapid la alte organe și sisteme;

- *Semne generale*: febră, scădere ponderală (adesea severă, ca urmare a "topirii" maselor musculare);
- *Afectare musculară*: mialgii intense, astenie musculară (pretează la confuzie cu polimiozita, dar CPK este, de obicei, în limite normale), amiotrofii;
- *Neuropatie periferică*: mononevrită multiplă, asimetrică, senzitivo-motorie, predominantă la membrele inferioare (sciatic popliteu extern şi intern), dar poate afecta şi membrele superioare (radial, cubital) şi, excepţional, nervii cranieni; se manifestă prin parestezii şi dureri, ce preced parezele; în prezenţa unei nevrite, *debutul brusc* şi *edemul distal* sunt sugestive pentru PAN;
- *Afectare articulară*: artralgii, în special la articulaţiile mari ale membrelor inferioare (genunchi, glezne); centurile sunt respectate; mai rar, apar artrite, asimetrice şi neerozive;
- *Afectare cutanată*: purpură, livedo, urticarie, noduli subcutanaţi pe traiectele arterelor dermice şi hipodermice (de 0,5-2 cm, ce apar şi dispar rapid, se întâlnesc rar, dar sunt foarte caracteristici), fenomen Raynaud, gangrene digitale;
- *Afectare renală*: HTA renovasculară, infarcte renale, insuficienţă renală;
- *Afectare digestivă*: dureri abdominale, enterită ischemică (colonul şi stomacul sunt mult mai rar afectate), hemoragii şi perforaţii intestinale, pancreatită, colecistită, apendicită;
- *Afectare cardiovasculară*: HTA (40% din cazuri, de obicei moderată, rar HTA malignă), miocardită (manifestată prin cardiomegalie, tahicardie, sufluri, tulburări de ritm şi de conducere sau insuficienţă cardiacă), coronarită; pericardita este foarte rară, iar afectarea endocardului nu se întâlneşte niciodată în PAN;
- *Altele* (rare): orhită, afectare oculară, SNC. Spre deosebire de alte vasculite sistemice, afectarea pulmonară este excepţională în PAN.

9.3.7. Explorări paraclinice

- *Sdr. inflamator nespecific*: VSH, proteina C reactivă (CRP), leucocitoză cu neutrofilie, uneori eozinofilie, anemie inflamatorie.
- *Ag HBs* trebuie căutat sistematic.
- *ANCA* se întâlnesc rar; după unii autori, nu sunt caracteristici PAN şi reprezintă un criteriu de diagnostic diferenţial PAN vs PAM.
- *EMG* evidenţiază o afectare de tip *axonal*, predominant la membrele inferioare, cu diminuarea potenţialelor de acţiune senzitive şi motorii, dar cu viteză de conducere nervoasă normală sau uşor scăzută.
- *Arteriografia* celio-mezenterică şi renală evidenţiază stenoze, microanevrisme (de 1-5 cm, cu risc de ruptură şi hemoragii) sau ocluzii arteriale (asociate cu infarcte, în special renale).
- *Ex. histologic* este singurul ce permite diagnosticul de certitudine, dar nu este indispensabil. Biopsii: musculară, nerv crural, renală, testiculară. PBR are risc hemoragic dacă există microanevrisme.

9.3.8. Criterii de diagnostic (American College of Rheumatology, 1990):

- ***Scădere ponderală*** ≥ 4 kg, fără legătură cu modificarea dietei sau alți factori;
- ***Livedo reticularis*** pe membre sau trunchi;
- ***Dureri testiculare***, spontane sau la palpare, în absența unei cauze infecțioase sau traumatice;
- ***Mialgii*** difuze (exceptând centurile), astenie musculară, dureri ale membrelor inferioare;
- ***Mono- sau polineuropatie***;
- ***HTA***, cu TAD > 90 mm Hg;
- ***Retenție azotată***, în absența deshidratării sau obstrucției;
- ***VHB*** – AgHBs sau AcHBs în ser;
- ***Anomalii arteriografice***: anevrisme sau ocluzii ale arterelor viscerale, în absența aterosclerozei, a fibrodisplaziei sau a altor cauze neinflamatorii;
- ***Biopsia arterială*** a unei artere de calibru mediu/mic – infiltrat inflamator cu polinucleare/mononucleare.

Diagnosticul de PAN necesită prezența a *cel puțin 3 din aceste 10 criterii* (sensibilitate şi specificitate > 80%).

9.3.9. Diagnostic diferenţial

Poliarterita nodoasă trebuie diferențiată de alte vasculite sistemice. Principalul diagnostic diferențial este cu poliangeita microscopică:

Criteriu	PAN clasică	PAM
Histologie		
• Tipul de vasculită	• Necroză, cu infiltrat celular mixt, rar granuloame	• Necroză, cu infiltrat celular mixt, fără granuloame
• Tipul de vas afectat	• Artere de calibru mediu/mic, uneori arteriole	• Vase mici – arteriole, capilare, venule
Manifestări clinice		
• Rinichi	• HTA renovasculară, infarcte, microanevrisme • Absente	• GNRP
• Hemoragii pulmonare	• Frecventă	• Prezente
• Neuropatie		• Rară
Biologie		
• ANCA	• Rar, p-ANCA	• Frecvent, p-ANCA
• VHB	• Prezent (10-30%)	• Absent
Anomalii angiografice	• Microanevrisme, stenoze	• Absente
Recăderi	• Rare	• Frecvente

9.3.10. Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

În cazurile la care se obţine remisiune, recăderile sunt rare (< 20%).

Decesul poate surveni precoce (în primele luni), în formele severe de PAN, *cu afectare multiviscerală, sau tardiv, cel mai frecvent ca urmare a* afectării tractului digestiv. *O altă cauză importantă de deces o constituie* complicaţiile infecţioase *secundare tratamentului imunosupresiv (septicemii, infecţii virale, pneumonie cu Pneumocystis carinii).*

Criterii de gravitate: ***scorul FFS*** („five factor score"):

- Proteinurie > 1 g/24 h;
- Creatinina serică > 1,5 mg/dl;
- Cardiomiopatie;
- Afectare digestivă severă;
- Afectare SNC;

Mortalitatea la 5 ani este de 12% în absenţa oricărui criteriu de gravitate, dar creşte la 26% în prezenţa unui singur criteriu şi la 46% dacă sunt prezente două sau mai multe criterii de gravitate. Acest scor prognostic este aplicabil şi în cazul PAM şi al sindromului Churg-Strauss.

9.3.11. Tratament

9.3.11.1. PAN non-asociată cu VHB

Strategia terapeutică depinde de gravitatea bolii, definită prin scorul FFS. Baza tratamentului rămâne corticoterapia, asociată uneori cu alte imunosupresoare. Corticoterapia, introdusă în tratamentul PAN în anii 1950, a determinat creşterea supravieţuirii la 5 ani de la 10% la 50%. Adăugarea citostaticelor (ciclofosfamida) a dus rata de supravieţuire la peste 80%.

Frecvenţa redusă a recăderilor în PAN permite administrarea tratamentului imunosupresor pe perioade mai scurte (12 luni) decât în alte vasculite sistemice.

Corticoterapia este esenţială. Este indicată pe o durată de aproximativ 12 luni, cu excepţia cazurilor asociate cu VHB, în care este limitată la doar câteva zile. Tratamentul de inducţie implică, de regulă, *metilprednisolon* I.V. 15 mg/kg/zi (perfuzat în 60 min.) × 1-3 zile, mai ales în formele cu afectarea organelor vitale sau cu polinevrită extensivă. Corticoterapia orală (*prednison*) se administrează în doză de 1 mg/kg/zi, în priză unică, matinală. După obţinerea remisiunii clinice şi biologice (normalizarea sindromului inflamator), de obicei după circa o lună, se poate începe reducerea treptată a dozelor, de exemplu astfel:

- 1 mg/kg/zi — 1 lună
- scade cu 2,5 mg la 10 zile — 1 lună
- scade cu 2,5 mg la 7 zile — până la 0,5 mg/kg/zi
- menţinerea dozei 3 săptămâni
- scade cu 2,5 mg la 7 zile — până la 20 mg/zi
- scade cu 1 mg la 7-14 zile — până la 10 mg/zi
- menţinerea dozei 3 săptămâni

- scade cu 1 mg pe lună până la sevraj complet.

Dacă se foloseşte simultan ciclofosfamidă, reducerea dozei de prednison trebuie să fie mai rapidă.

Ciclofosfamida se asociază corticoterapiei doar în formele cu localizări viscerale şi prognostic sever (scor FFS ≥ 1). Se administrează fie P.O. 2 mg/kg/zi, fie (de preferinţă) I.V., în bolusuri intermitente. Dozele, frecvenţa bolusurilor şi numărul total al acestora se ajustează în funcţie starea pacientului, de funcţia renală, de hemoleucogramă şi de răspunsul anterior la ciclofosfamidă. Astfel, dozele iniţiale pot varia între 0,5 g şi 2,5 g, administrate la intervale de 1-4 săptămâni. Un protocol uzual recomandă 0,6 g/m^2 I.V. lunar, timp de 1 an. În cazul eşecului sau recăderilor precoce (în primele 6 luni), se recomandă înlocuirea bolusurilor I.V. cu regimul oral, zilnic. Durata totală a tratamentului cu prednison + ciclofosfamidă nu trebuie să depăşească 12 luni.

Alte imunosupresoare (azatioprina, metotrexatul etc.) nu pot fi recomandate, în absenţa unor studii prospective randomizate.

Plasmafereza poate fi utilă în PAN refractare la tratamentul convenţional.

Tratamentele complementare cuprind, de la caz la caz: profilaxia pneumocistozei (de obicei, cu trimetoprim/sulfametoxazol, 160/800 mg × 3/săptămână), antalgice, IECA în HTA reno-vasculară, nutriţie parenterală (în cazurile cu afectare digestivă severă şi malnutriţie rapid progresivă), prevenirea şi combaterea efectelor adverse ale tratamentului imunosupresor, prevenirea şi tratarea sechelelor neuro-musculare.

9.3.11.2. PAN asociată cu VHB

Tratamentul corticoid şi imunosupresor prelungit este contraindicat în aceste cazuri, deoarece favorizează persistenţa şi replicarea virală şi evoluţia hepatitei către ciroză. Terapia de bază constă în *antivirale* (interferon alfa-2b, lamivudină) şi, uneori, *plasmafereză*. O cură scurtă cu corticoizi poate fi indicată iniţial, pentru controlul manifestărilor acute, severe ale PAN, urmată de sevraj brusc.

9.4. VASCULITELE NECROZANTE PAUCI-IMUNE (ASOCIATE CU ANCA)

Auto-Ac anti-constituenţi citoplasmatici ai neutrofilelor („*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*", *ANCA*) au fost descrişi pentru prima dată la începutul anilor 1980. Ulterior, a fost stabilită relaţia dintre aceşti auto-Ac şi vasculitele necrozante pauci-imune ale vaselor mici.

Pe baza distribuţiei intracelulare a acestor Ac, evidenţiate prin IF, se disting două tipuri:

- *c-ANCA* = ANCA cu fluorescenţă citoplasmatică difuză, care au, de obicei specificitate *anti-proteinază 3 (PR3)*;
- *p-ANCA* = ANCA cu fluorescenţă perinucleară, care, de regulă, sunt Ac *anti-mieloperoxidază (MPO)*.

Deşi există unele suprapuneri, ANCA anti-PR3 se asociază în special cu *granulomatoza Wegener*, iar ANCA anti-MPO cu *poliangeita microscopică.*

Frecvenţa (%)	c-ANCA (PR3)	pANCA (MPO)	Negativ
Granulomatoza Wegener	70	25	5
Poliangeita microscopică	40	50	10
Sindromul Churg Stráuss	10	60	30
Glomerulonefritele pauci imune	20	70	10

În anumite condiţii, MPO şi PR3 sunt expuse pe suprafaţa neutrofilelor, determinând apariţia ANCA. Interacţiunea Ag-Ac induce activarea neutrofilelor, cu eliberarea de enzime lizozomale şi specii reactive ale oxigenului, ce lezează endoteliul vascular. Rolul direct al ANCA în patogeneza vasculitelor necrozante şi al glomerulonefritelor rapid progresive este susţinut de studii experimentale pentru ANCA anti-MPO, dar este mai puţin clar pentru ANCA anti-PR3. Se presupune că în granulomatoza Wegener sunt implicate şi limfocitele T.

ANCA se pot asocia şi cu alte boli în care predomină inflamaţia (boala inflamatorie a intestinului, boli reumatologice, boala inflamatorie cronică a ficatului, endocardita bacteriană, fibroza chistică. În aceste condiţii, specificitatea ANCA nu este pentru PR3 sau MPO, ci pentru alte antigene ale neutrofilelor cum ar fi: lactoferina, catepsina G.

9.4.1. Poliangeita microscopică (PAM)

9.4.1.1. Definiţie

Vasculită necrozantă sistemică non-granulomatoasă, asociată cu ANCA, ce afectează vasele mici (arteriole, capilare, venule).

Se întâlneşte mai frecvent la *sexul masculin* (B/F = 1,5/1), de obicei în jurul vârstei de *50 ani.*

9.4.1.2. Manifestări clinice

- *Debutul* poate fi insidios, cu artralgii sau hemoptizii, ce pot preceda cu câteva luni apariţia manifestărilor sistemice;
- *Semne generale*: febră, alterarea stării generale;
- *Afectarea renală* este cvasi-constantă şi se caracterizează printr-o *glomerulonefrită rapid progresivă* (GNRP), cu proteinurie, hematurie, cilindrurie. Insuficienţa renală este prezentă de la început la majoritatea pacienţilor şi se agravează rapid, în absenţa tratamentului;
- *Afectarea ureterală* constă în *stenoze ureterale* inferioare sau, mai rar, la nivelul joncţiunii pielo-ureterale, uni- sau bilaterale. Se datorează unei vasculite ale pereţilor ureterali sau ale grăsimii peri-ureterale. Se manifestă prin dureri

abdominale şi/sau anurie, când sunt bilaterale. Uneori pot fi asimptomatice, ducând la insuficienţă renală obstructivă. Diagnosticul se pune prin urografie I.V., echografie sau RMN;

- *Afectarea pulmonară* se traduce prin *hemoragii alveolare*, manifestate prin hemoptizii, dispnee şi anemie. Se datorează unei vasculite a arterelor bronşice sau unei capilarite pulmonare. Tardiv, se complică cu fibroză pulmonară. Asocierea GNRP + hemoragii alveolare constituie sindromul „pulmo-renal", întâlnit mai frecvent în sindromul Goodpasture, cu care trebuie făcut diagnosticul diferenţial;
- *Alte manifestări*: artralgii, mialgii, purpură, afectare digestivă (dureri abdominale, diaree, hemoragii digestive), ORL (dureri faringiene, ulceraţii bucale, epistaxis, sinuzită), oculară (episclerită), neurologică (periferică, SNC), cardiacă (pericardită, miocardită).

9.4.1.3. Explorări paraclinice

- *Sindrom inflamator*: VSH şi CRP crescute, anemie normocromă, normocitară; uneori, eozinofilie (14%);
- Complementul seric este normal. Uneori, se pot întâlni factor reumatoid (40-50%) sau Ac anti-nucleari (20-30%);
- *Afectarea renală* se manifestă prin proteinurie, hematurie, insuficienţă renală;
- ANCA *(75%), de tip p-ANCA, anti-MPO (60%), mai rar c-ANCA, anti-PR3 (15%). Prezenţa* p-ANCA *de tip* anti-MPO *are o sensibilitate de 85% şi o specificitate de 98% pentru diagnostic. De asemenea,* monitorizarea titrului ANCA este importantă pentru prognostic*: ascensiunea acestuia precede recăderile, iar persistenţa unui titru crescut într-o perioadă de remisiune indică risc mare de recădere, în vreme ce absenţa ANCA se asociază cu un risc mic de recădere;*
- *Puncţia-biopsie renală* relevă o *GN necrozantă şi trombotică, asociată cu proliferare extracapilară (crescents), fără depozite imune* semnificative în IF (GN pauci-imună).

9.4.1.4. Evoluţie. Prognostic

Recăderile sunt frecvente (30-40%) în PAM, survenind, în medie, la doi ani de la diagnostic. Acestea pot fi diferite de episodul iniţial, cu afectarea unui nou organ. Totuşi, majoritatea recăderilor sunt minore, manifestate doar prin artrită sau/şi erupţii cutanate.

Decesul poate surveni precoce, ca urmare a *afectării unor organe vitale* în cadrul vasculitei (insuficienţă renală, hemoragii alveolare) sau tardiv, ca urmare a unei *complicaţii iatrogene*, în special *infecţii* (septicemii, infecţii virale, pneumonii cu Pneumocystis).

Prognosticul poate fi estimat prin scorul FFS (vezi mai sus, la PAN).

9.4.2. Granulomatoza Wegener (GW)

9.4.2.1. Definiţie

Vasculită necrozantă asociată cu ANCA, ce interesează vasele de calibru mic (arteriole, venule, capilare), caracterizată prin inflamaţie a peretelui vascular şi

granulomatoză peri- şi extravasculară.

Clinic, se manifestă, în principal, prin afectare *ORL, pulmonară şi renală.*

Cauza este necunoscută (s-a sugerat implicarea unor Ag inhalate).

9.4.2.2. Epidemiologie

GW este o boală rară (prevalenţa = 3 cazuri/100.000 loc.). Poate apare la orice vârstă, dar, cel mai adesea, între *40-45 ani*. Raportul pe sexe, *B/F = 1,5/1.*

9.4.2.3. Anatomie patologică

GW afectează vasele de calibru mic sau, mai rar, mediu. *Afectarea vasculară* se asociază cu o *necroză ischemică* "în hartă geografică", ce se traduce prin formarea de abcese amicrobiene şi *granuloame* polimorfe, constituite din polinucleare, limfocite şi celule gigante multinucleate.

9.4.2.4. Manifestări clinice

- *Debutul* este, de obicei, prin afectare ORL sau pulmonară pseudo-infecţioasă, cu agravare progresivă, rezistentă la antibiotice şi alterare progresivă a stării generale;
- *Afectarea ORL*: obstrucţie nazală, rinoree cronică, cu cruste şi hemoragii; ulceraţii nazale, faringiene şi bucale; sinuzită frontală, etmoidală şi sfenoidală (de la o formă banală la una extensivă, cu distrucţie osoasă); perforaţia septului nazal; leziuni traheale, stenoză sub-glotică; hiperplazie gingivală; otalgii, otoree, otită mucoasă/seroasă;
- *Afectarea pulmonară*: tuse, dispnee, hemoptizii; noduli şi infiltrate pulmonare adesea excavate, multiple, bilaterale; epanşamente pleurale; hemoragii alveolare; stenoze bronşice;
- *Afectarea renală*: hematurie, proteinurie, insuficienţă renală rapid progresivă;
- *Afectarea oculară*: episclerită, keratită, conjunctivită, uveită, nevrită optică, vasculită retiniană, pseudotumoră orbitară prin granulom periocular, exoftalmie unilaterală;
- *Afectarea cutanată*: purpură vasculară, ulceraţii, noduli subcutanaţi, livedo, papule, vezicule, necroze cutanate secundare trombozelor vasculare. Biopsia din piele: vasculită leucocitoclazică. Biopsia din noduli: granulom;
- *Afectarea neurologică*: Periferică: multinevrită, polinevrită, invadarea nervilor cranieni de către un granulom. Centrală: hemoragii cerebro-meningee, AVC ischemice, tromboflebite;
- *Afectarea articulară*: artralgii/poliartrită neerozivă şi nedeformantă, afectând articulaţiile mici şi mari;
- *Afectarea cardiacă*: pericardită acută sau cronică, necroză miocardică, tulburări de ritm sau de conducere;
- *Altele*: stenoze ureterale, orhită, prostatită, epididimită, ulceraţii rectale, colice sau intestinale, hemoragii şi perforaţii digestive, miozită.

9.4.2.5. Explorări paraclinice

- *Sdr. inflamator*, leucocitoză, anemie inflamatorie;

- *Sdr. nefritic*: proteinurie, hematurie;
- *ANCA*, de obicei de tip c-ANCA, cu specificitate anti-PR3, sunt prezenți în > 80% din formele sistemice și în 50% din formele localizate (ORL). Reprezintă un element-cheie pentru diagnostic și supravegherea evoluției. Ca și în PAM, creșterea titrului seric al ANCA precede recăderile, iar persistența unui titru crescut într-o perioadă de remisiune indică risc mare de recădere. Dimpotrivă, negativarea ANCA se asociază cu un risc mic de recădere (fără a-l exclude complet);
- *Ex. histologic* este singurul care permite diagnosticul de certitudine, fără a fi indispensabil. Biopsiile se practică în zonele afectate cele mai accesibile: de la caz la caz, pulmonară (nodul, parenchim), nazo-sinusală, renală sau neuro-musculară. Biopsia renală evidențiază o *GN crescentică (extracapilară)* și este importantă nu numai pentru diagnostic, dar și pentru precizarea extinderii leziunilor și a caracterului acestora (acute, inflamatorii sau cronice, fibroase).

9.4.2.6. Criterii de diagnostic (*American College of Rheumatology*, 1990):

- **Inflamație orală sau nazală**: ulcerații bucale sau secreție nazală sanguinolentă sau purulentă;
- **Anomalii radiologice pulmonare**: noduli, infiltrate, caverne;
- **Anomalii urinare**: hematurie microscopică, cilindri hematici;
- **Inflamație granulomatoasă** la biopsie: granuloame vasculare, perivasculare sau extravasculare.

Prezența a *două din aceste patru criterii* permite diagnosticul de GW (cu o sensibilitate de 88% și o specificitate de 92%).

9.4.2.7. Evoluție. Prognostic

Netratată, GW duce la exitus în câteva luni. Sub tratament imunosupresor, supraviețuirea la 1 an este > 80%.

Recăderile sunt mai frecvente decât în PAM (50%), uneori tardive. La pacienții tratați cu imunosupresoare pot surveni *complicații iatrogene*, în special infecții și depresie medulară.

Grupul European pentru Studiul Vasculitelor (EUVAS) recomandă folosirea unui sistem de scor prognostic, denumit *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)*. Acesta presupune evaluarea semnelor de activitate ale bolii Wegener la nivelul a nouă aparate și sisteme:

- *Semne generale*: mialgii, artralgii/artrită, febră ≥ 38°, scădere ponderală ≥ 2 kg;
- *Semne cutanate*: infarcte, purpură, ulcer, gangrenă, alte semne de vasculită cutanată;
- *Semne mucoase și oculare*: ulcere/granuloame orale, ulcere genitale, inflamația anexelor, proptosis, episclerită, conjunctivită/blefarită/keratită, tulburări vizuale, pierderea bruscă avederii, uveită, vasculită/tromboze/exsudate retiniene, hemoragii retiniene;
- *Semne ORL*: secreție nazală sangvinolentă/cruste/ulcere/granuloame nazale, afectarea sinusurilor paranazale, stenoză subglotică, surditate de conducție, surditate sensorineurală;
- *Semne pulmonare*: wheezing, noduli/caverne, revărsate pleurale, infiltrate, afectare endobronșică, hemoptizii masive/hemoragii alveolare, insuficiență respiratorie;
- *Semne cardiovasculare*: absența unor pulsuri periferice, valvulopatie, pericardită, angină

pectorală, cardiomiopatie, insuficienţă cardiacă;
- *Semne abdominale*: peritonită, diaree sangvinolentă, dureri abdominale ischemice;
- *Semne renale*: HTA, proteinurie ≥ 1+, hematurie ≥ 10 H/HPF, creatininemie > 125-250-500 µmol/l, creşterea creatininemiei cu > 30%, scăderea Ccr cu > 25%;
- *Semne neurologice*: cefalee, meningită, sindrom confuzional organic, convulsii, AVC, leziuni cordonale, pareze craniene, neuropatie senzorială periferică, mononeuritis multiplex.

Acest BVAS poate fi utilizat pentru a măsura schimbările survenite la pacienţi în ultimele 4 săptămâni, pentru a monitoriza răspunsul la terapia iniţiată sau pentru a determina dacă sunt necesare alte terapii în afara celei recomandate anterior.

Criteriile pentru calcularea acestui scor sunt: simptome nou apărute sau care s-au înrăutăţit, simptome apărute în ultimele 4 săptămâni, simptome atribuite vasculitei.

Semne generale.

Parametru	Concluzie	Puncte
Stare generală alterată	Nu	0
	Da	1
Mialgii	Nu	0
	Da	1
Artralgii/artrită	Nu	0
	Da	1
Febră	Nu	0
	Prezentă sub < 38,5°C	1
	Prezentă şi ≥ 38,5°C	2
Scădere ponderală	Nu	0
	< 1 kg	0
	1-2 kg în ultima lună	2
	> 2 kg în ultima lună	3

Scor pentru semnele generale = MIN (3, SUMA (puncte pentru parametri))

Semne cutanate.

Parametru	Concluzie	Puncte
Infarct	Nu	0
	Da	2
Purpură	Nu	0
	Da	2
Alte leziuni vasculitice piele	Nu	0
	Da	2
Ulcer	Nu	0
	Da	4
Gangrene	Nu	0
	Prezentă	6
	Gangrene digitale multiple	6

Scor pentru semnele cutanate = MIN (6, SUMA (puncte pentru parametri))

Semne mucoase şi oculare.

Parametru	Concluzie	Puncte
Ulcerații mucoase	Nu	0
	Da	1
Ulcerații genitale	Nu	0
	Da	1
Conjunctivită	Nu	0
	Da	1
Epi/sclerită	Nu	0
	Da	2
Uveită	Nu	0
	Da	6
Exudate retiniene	Nu	0
	Da	6
Hemoragii retiniene	Nu	0
	Da	6

Scor pentru semne mucoase şi oculare = MIN (6, SUMA (puncte pentru parametri))

Semne ORL.

Parametru	Concluzie	Puncte
Secreție nazală sau obstrucție	Nu	0
	Da	2
Sinuzită	Nu	0
	Da	2
Epistaxis	Nu	0
	Da	4
Cruste	Nu	0
	Da	4
Secreție auriculară	Nu	0
	Da	4
Otită medie	Nu	0
	Da	4
Pierderea auzului nou apărută	Nu	0
	Da	6
Răguşeală/laringită	Nu	0
	Da	2
Prindere subglotică	Nu	0
	Da	6

Scor pentru semne ORL = MIN (6, SUMA (puncte pentru parametri))

Semne pulmonare.

Parametru	Concluzie	Puncte
Dispnee sau wheezing	Nu	0
	Da	2
Noduli sau fibroză	Nu	0
	Da	2
Lichid pleural /pleurită	Nu	0
	Da	4
Infiltrate	Nu	0
	Da	4
Hemoragie/hemoptizie	Nu	0
	Prezentă	4
	Masivă	6

Scor pentru semne pulmonare = MIN (6, SUMA (puncte pentru parametri))

Semne cardiovasculare.

Parametru	Concluzie	Puncte
Auscultație modificată (zgomote , sufluri)	Nu	0
	Da	2
Modificarea pulsului periferic (noi)	Nu	0
	Da	4
Insuficiență aortică	Nu	0
	Da	4
Pericardită	Nu	0
	Da	4
Infarct miocardic nou	Nu	0
	Da	6
Insuficiență cardiacă/cardiomiopatie	Nu	0
	Da	6

Scor pentru semne cardiovasculare = MIN (6, SUMA (puncte pentru parametri))

Semne abdominale.

Parametru	Concluzie	Puncte
Durere abdominală	Nu	0
	Da	3
Diaree sanguinolentă	Nu	0
	Da	6
Perforație abdominală (vezicula biliară)	Nu	0
	Da	9
Infarct intestinal	Nu	0
	Da	9
Pancreatită	Nu	0
	Da	9

Scor pentru semne abdominale = MIN (9, SUMA (puncte pentru parametri))

Semne renale.

Parametru	Concluzie	Puncte
Hipertensiune (diastolică > 90 mm Hg)	Nu	0
	Da	4
Proteinurie	Nu	0
	≤ 1 + sau ≤ 0,2 g/24 h	0
	> 1+ sau > 0,2 g/24 h	4
Hematurie	Nu	0
	≤ 1+ sau <= 10 H/mL	0
	> 1+ sau > 10 H/mL	8
Creatininemia	< 125 µmol/L	0
	125-249 µmol/L	8
	250-499 µmol/L	10
	≥ 500 µmol/L	12
Creşteri ale creatininemiei	Nu	0
	< 10%	0
	≥ 10%	12

Scor pentru semne renale = MIN (12, SUMA (puncte pentru parametri))

Semne neurologice.

Parametru	Concluzie	Puncte
Sindrom confuzional sau demenţă	Nu	0
	Da	3
Atac cerebral (nu hipertensiv)	Nu	0
	Da	9
Accident vascular (stroke)	Nu	0
	Da	9
Leziuni măduva spinării	Nu	0
	Da	9
Neuropatie periferică	Nu	0
	Da	6
Mononevrita multiplex	Nu	0
	Da	9

Scor pentru semne neurologice = MIN (9, SUMA (puncte pentru parametri))

BVAS – suma punctelor de la cele 9 scoruri

Scor minim: 0

Scor maxim: 63

Cu cât scorul este mai mare, cu atât activitatea vasculitică este mai mare.

Unii autori folosesc scorul BVAS 1 (simptome noi/ înrăutăţirea simptomelor existente) ce reprezintă scorul de activitate al noului puseu vasculitic datorat apariţiei de simptome noi sau înrăutăţirii celor preexistente şi scorul BVAS 2 (persistent) scorul de activitate datorat persistenţei bolii (nu sunt simptome noi sau înrăutăţite).

Se calculează fiecare scor adunând punctele obţinute de la cele 9 subscoruri. Prin urmare vom avea:BVAS 1 – scor maxim 63, BVAS 2 – scor maxim 63.

VDI (Vasculitis Damage Index) este utilizat pentru cuantificarea deteriorării cauzate de vasculita sistemică. (a leziunilor ireversibile). Se iau în considerare 65 iteme grupate în 11 grupe ce afectează un organ sau sistem.

Nr.	Organ sau Sistem	Item
1.1	Musculoscheletal	Atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune musculară
1.2		Artrită distructivă sau erozivă
1.3		Necroză avasculară
1.4		Osteoporoză cu fracturi sau tasări vertebrale
1.5		Osteomielită
2.1	Piele	Alopecie
2.2		Ulcerații piele
2.3		Ulcerații orale
3.1	ORL	Pierderea auzului
3.2		Obstrucție nazală sau secreție cronică sau cruste
3.3		Colaps al rădăcinii nasului sau perforație septală
3.4		Sinuzită cronică sau imagine radiologică de distrucție osoasă
3.5		Stenoză subglotică fără intervenție chirurgicală
3.6		Stenoză subglotică cu intervenție chirurgicală
4.1	Pulmonar	Hipertensiune pulmonară
4.2		Fibroză pulmonară/cavități
4.3		Fibroză pleurală
4.4		Infarct pulmonar
4.5		Astm cronic
4.6		Dispnee cronică semnificativă
4.7		Teste funcționale pulmonare deteriorate: volumul expirator forțat în 1 secundă FEV 1 < = 70% sau coeficientul de transfer al CO <= 70%
5.1	Cardiovascular	Angină sau bypass coronarian
5.2		Infarct de miocard
5.3		Al doilea infarct de miocard (la cel puțin 3 luni după primul eveniment)
5.4		Cardiomiopatie
5.5		Valvulopatie
5.6		Pericardită
5.7		Hipertensiune
6.1	Renal	RFG estimată sau măsurată < 50%
6.2		Proteinuria > 0.5 g/ 24 ore
6.3		Insuficiență renală cronică terminală
7.1	Gastrointestinal	Infarct intestinal
7.2		Angor mezenteric (durere abdominală tipică) sau pancreatită

7.3		Peritonită cronică
7.4		Afectare esofagiană structurală sau intervenție chirurgicală a tractului gastro-intestinal superior
8.1	Vascular periferic	Puls periferic absent la o extremitate
8.2		Al doilea episod de "puls absent"la o extremitate (la cel puțin 3 luni după primul episod)
8.3		Puls periferic absent >= 2 extremități
8.4		Stenoze vasculare majore (vase carotide, renale)
8.5		Claudicația extremităților (de cel puțin 3 luni)
8.6		Tromboze venoase complicate (edem, ulcerații, stază venoasă evidentă)
8.7		Pierderi minore de țesut (ex. ulcerație pulpa degetelor)
8.8		Pierderi majore de țesut (ulcerații digitale/extremități)
8.9		Al doilea episod de pierdere majoră de țesut (la cel puțin 3 luni după primul episod)
9.1	Oculare	Cataractă
9.2		Schimbări retiniene
9.3		Atrofie optică
9.4		Deteriorarea vederii/diplopie
9.5		Pierderea vederii la un ochi
9.6		Pierderea vederii la celălalt ochi (la cel puțin 3 luni după primul eveniment)
9.7		Distrucția peretelui orbitar
10.1	Neuropsihiatric	Deteriorare cognitivă
10.2		Psihoză majoră
10.3		Atac cerebral (mişcări tonico-clonice / devieri comportamentale)
10.4		Accident cerebrovascular
10.5		Al doilea accident cerebrovascular (la cel puțin 3 luni după primul accident)
10.6		Leziuni de nervi cranieni
10.7		Neuropatie periferică
10.8		Mielită transversală
11.1	Alte deteriorări	Insuficiență gonadală prematură (debut menopauză sub 40 ani)
11.2		Insuficiență medulară (leucopenie GA < $4000/mm^3$, trombocitopenie < $140\,000/mm^3$, anemie Hb < 10g/dl)
11.3		Diabet zaharat
11.4		Cistită cronică chimică
11.5		Neoplazie
11.6		Alte semne care nu sunt expuse

VDI (*vasculitis damage index*) = suma itemilor prezenți considerați ireversibili (1 item 1 punct)

Creşterea scorului de deteriorare = (VDI actual) (VDI anterior)

Scor minim: 0 (ridică suspiciuni asupra diagnosticului de vasculită)

Scor maxim: 64

Odată stabilit VDI, acesta poate să rămână neschimbat sau să crească, în funcție de evoluția vasculitei (niciodată nu va scădea!).

Cu cât scorul este mai mare, cu atât distrugerea cauzată de vasculită este mai mare.

Creşterea VDI indică creşterea leziunilor ireversibile cauzate de vasculită.

SNVDI (Systemic Necrotizing Vasculitis Damage Index) evaluează deteriorarea permanentă la pacienții cu vasculită sistemică, ca poliarterita nodoasă sau Churg-Strauss. SNVDI ia în considerare schimbările care nu sunt reversibile, nelegate de activitatea bolii, apărute după debutul vasculitei.

Sistem	Concluzie	Puncte (dacă itemul este prezent)
Ocular (ambii ochi)	Cataractă sau intervenție pentru cataractă	1
	Modificări retiniene > 6 luni	1
	Pierderea acută ireversibilă a vederii	2
Pulmonar	Fibroză pulmonară	1
	Infarct pulmonar	1
	Anomalii ale testelor funcționale pulmonare > 6 luni	1
Cardiovascular	Angina > 6 luni, sau bypass coronarian	1
	Infarct de miocard	1
	Infarctizare miocardică adițională	1
	Cardiomiopatie	1
	Valvulopatie suflu > 3/6	1
	Aritmie > 6 luni	1
Vascular periferic	Hipertensiune > 6 luni, cu necesar de antihipertensive	1
	Claudicație > 6 luni	1
	Pierderi tisulare (pulpa degetelor, extremități, gangrene, amputație)	1
	Tromboze venoase cu edem, ulcerații, stază venoasă	1
	Reparare vasculară periferică	1
Gastrointestinal	Infarctizare sau rezecție intestin sub duoden	2
	Infarct splină, ficat, veziculă biliară sau apendice	1
	Angor mezenteric > 6 luni	1
	Ulcer peptic tract gastro-intestinal superior > 6 luni	1
Gonade	Insuficiență gonadală prematură	1
Renal	Clearance creatinină < 50% > 6 luni sau dializă	2

	sau transplant	
Piele	Cicatrici	1
Neurologic	Neuropatie motorie	2
	Neuropatie senzitivă	1
	Neuropatie prin lezarea nervilor cranieni	2
	Atacuri cerebrale majore ce necesită terapie	2
	Accident vascular cerebral	2
	Deteriorare cognitivă > 6 luni	2
Neoplazie		2
Diabet		1
Musculoskeletal	Osteoporoză cu fracturi sau tasări vertebrale	1
	Necroză avasculară	1
	Osteomielită	1

SNVDI = suma itemilor prezenți
Scor minim = 0
Scor maxim = 44

Cu cât scorul este mai mare, cu atât leziunile ireversibile cauzate de vasculită sunt mai importante.

Diagnosticul histopatologic

Biopsia pielii poate să confirme sau să infirme diagnosticul de vasculită. Diagnosticul histopatologic de vasculită poate fi pus dacă sunt prezente 1 criteriu major şi cel puțin 2 criterii minore.

Criterii majore:

- neutrofile şi resturi nucleare în pereții vaselor;
- necroza celulelor endoteliale şi depozite de fibrină în pereții vaselor.

Criterii minore:

- tumefierea celulelor endoteliale;
- hemoragii peri vasculare (extravazare de hematii);
- tromboză;
- necroza epidermului;
- vezicule la nivelul epidermului şi subepiderm;
- infiltrat mixt, cu monocite şi eozinofile la nivelul adventicei;
- fibroză perivasculară;
- formare de anevrisme;
- calcinoză.

9.4.3. Sindromul Churg-Strauss (SCS)

9.4.3.1. Definiţie:

Inflamație granulomatoasă cu eozinofile a arborelui respirator asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mediu şi mic, astm si eozinofilie sangvină.

9.4.3.2. Epidemiologie:

SCS este o boală *rară* (incidența anuală este < 1 caz/100.000 loc.). Survine cu maximum de frecvență între *30-50 ani*, având distribuție egală pe sexe.

9.4.3.3. Etiopatogenie.

Cauza bolii este necunoscută. Au fost incriminate, ca şi în GW, anumite Ag exogene inhalate. La pacienții cu SCS se pot evidenția antecedente alergice personale (64%) sau familiale (25%). Se asociază adesea cu ANCA, de obicei de tip *p-ANCA* (anti-MPO).

9.4.3.4. Anatomie patologică.

În SCS se pot întâlni trei tipuri de leziuni elementare, care sunt însă rareori prezente simultan:

- *vasculită necrozantă* a arterelor şi venelor de calibru mic, cu leziuni segmentare şi infiltrat bogat în eozinofile;
- un *infiltrat tisular cu eozinofile*;
- *granuloame extravasculare*, constituite dintr-un centru necrotic şi o coroană de celule epitelioide.

9.4.3.5. Manifestări clinice:

Boala evoluează, de obicei, în *trei faze*:

- Inițial, pacientul prezintă un *astm bronşic şi alte manifestări alergice.*
- În a doua etapă, apar *eozinofilia şi infiltratele pulmonare.*
- În sfârşit (uneori după mai mulți ani de la apariția astmului), se instalează *manifestările sistemice* ale SCS.
  - *Semne generale*: febră, alterarea stării generale;
  - *Manifestări pulmonare*: *Astmul* debutează în jurul vârstei de 40 ani, este adesea sever, necesitând corticoterapie inhalatorie sau sistemică şi precede cu circa 10 ani apariția vasculitei. *Hemoragiile alveolare* se datorează capilaritei pulmonare şi se manifestă prin hemoptizii, infiltrate pulmonare şi anemie; uneori diagnosticul necesită CT sau lavaj bronho-alveolar. *Revărsate pleurale* se întâlnesc în 20-30% din cazuri, uni- sau bilaterale, cu caractere de exsudat şi citologie foarte bogată în eozinofile (> 80%), iar biopsia pleurală poate evidenția vasculită. *Opacitățile pulmonare* apar în 30-70% din cazuri, sunt uni- sau bilaterale, labile şi migratorii; se datorează unor infiltrate cu eozinofile sau, mult mai rar, unor hemoragii alveolare;
  - *Manifestări neurologice. Neuropatia periferică* afectează 50-75% dintre pacienți. Se manifestă prin dureri cu caracter de arsură sau parestezii, care preced tulburările senzitive şi/sau motorii. Multinevrita afectează în special membrele inferioare, şi mai ales nervul sciatic popliteu extern. Mai rar sunt implicați nervii membrelor superioare şi nervii cranieni. *Afectarea SNC* se întâlneşte mult mai rar (8%), în cadrul unei vasculite cerebrale: accidente vasculare, hemoragii cerebrale sau meningeale, tulburări cognitive, epilepsie.

Examenul diagnostic de elecție este RMN, ce evidențiază zone de hipersemnal corticale și subcorticale;

- *Manifestări cutanate* sunt prezente în 40-70% și se datorează vasculitei sau granuloamelor cutanate: purpură, noduli (localizați la degete, cap, coate), sindrom Raynaud, urticarie, livedo reticularis, gangrene digitale;
- *Manifestări gastro-intestinale* apar la 30% dintre pacienți, sub formă de: dureri abdominale, grețuri, vărsături, diaree, steatoree, melenă, perforații digestive, ulcere duodenale și jejunale multiple. Substratul anatomic este reprezentat de vasculită sau/și de granuloamele mucoasei digestive; acestea din urmă pot determina un aspect pseudo-polipoid;
- *Manifestări cardiace*. Afectarea cardiacă se întâlnește cu frecvență variabilă și este una dintre manifestările cele mai severe ale SCS. Constă în: pericardită (rareori cu tamponadă), miocardită (cu granuloame sau infiltrate interstițiale cu eozinofile), arterită coronară. Endocardul, în schimb, nu este afectat. Leziunile cardiace se complică cu insuficiență cardiacă, cu evoluție rapidă și adeseori severă. Angina pectorală și infarctul miocardic sunt rare. Angiografia coronariană poate fi normală (leziunile interesând doar vasele mici) sau poate evidenția stenoze, microanevrisme sau tromboze;
- *Manifestări osteo-articulare și musculare*: artralgii, artrită (rar) la nivelul articulațiilor mari, non-destructivă și non-erozivă, mialgii;
- *Manifestări renale*. Afectarea renală este rară în SCS (17%), sub forma unei GN extracapilare, rapid progresive. Se asociază cu ANCA anti-MPO. Este un factor de prognostic negativ. Au mai fost descrise stenoze ureterale, ce pot induce insuficiență renală acută obstructivă;
- *Manifestări ORL*: sinuzită maxilară, rinită alergică, polipoză sinusală. Prognosticul acestor manifestări este mai bun decât în GW;
- *Manifestări oculare*: uveită, vasculită retiniană, noduli conjunctivali, pseudo-tumori retro-orbitare, nevrită optică ischemică.

Există și *forme localizate* de SCS, ce interesează (cel mai frecvent) doar tubul digestiv sau cordul.

9.4.3.6. Explorări paraclinice:

- *Eozinofilie sangvină* – de obicei, peste 1.500/mm^3 (în medie 7.000/mm^3, dar poate atinge și 50.000/mm^3);
- *Sindrom inflamator* (80%);
- *ANCA* – în circa 60% din cazuri, cel mai frecvent de tip p-ANCA (anti-MPO);
- *Radiografia toracică* poate evidenția *infiltrate* bilaterale, migratorii;
- *Lavajul bronho-alveolar* evidențiază un *lichid bogat în eozinofile*.

9.4.3.7. Criterii de diagnostic (ACC, 1990):

- **Astm**
- **Eozinofilie sangvină > 10%**

- **Mono- sau polineuropatie**
- **Infiltrate pulmonare labile**
- **Sinuzită (dureri sau opacităţi radiologice sinusale)**
- **Histologic: eozinofile extravasculare.**

Prezenţa a *minimum 4 din aceste 6 criterii* permite diagnosticul de SCS cu o sensibilitate de 85% şi o specificitate de 99,7%.

9.4.4. Tratamentul vasculitelor asociate cu ANCA

Factori de prognostic negativ în vasculitele asociate cu ANCA:
- Creatininemia ≥ 4 mg/dl;
- Vârsta avansată;
- Scleroza interstiţială şi/sau glomerulară;
- Leziunile active severe: proliferarea extracapilară, infiltratul interstiţial şi extensia necrozei;
- Repozitivarea sau absenţa negativării titrului ANCA după terapia imunosupresivă;
- Starea de purtător nazal de *S. aureus* (se asociază cu risc de recidive la nivelul tractului respirator în GW şi de infecţii intercurente);
- Deficitul congenital de α-1-antitripsină (un inhibitor natural al proteinazei 3).

În lipsa tratamentului, prognosticul pacienţilor cu vasculite asociate cu ANCA este sumbru: până la 90% dintre pacienţi riscă să decedeze în mai puţin de 2 ani.

Introducerea în anii 1980 a corticoterapiei sistemice a permis ameliorarea ratei de supravieţuire a pacienţilor până la 50% la 5 ani. În prezent, asocierea corticosteroizilor cu ciclofosfamida P.O. (propusă şi dezvoltată de *National Institute of Health* din SUA) a devenit terapia standard pentru tratamentul GW şi al PAM, permiţând, conform ultimelor studii, controlul progresiei bolii în circa 90% din cazuri şi o rată de supravieţuire la 5 ani a pacienţilor de 70-90%.

Pe de altă parte, acest tratament agresiv, în general administrat timp de mai multe luni sau ani de zile, expune pacienţii la numeroase efecte adverse, unele severe: infecţii, cistită hemoragică, carcinom vezical, limfoame, sterilitate, supresie medulară şi mielodisplazie. (vezi capitolul referitor la "*Terapia imunosupresoare*")

Strategia terapeutică în vasculitele cu ANCA se poate împărţi în trei faze:
- Terapia de inducţie a remisiunii;
- Terapia de menţinere a remisiunii;
- Terapia eventualelor recidive.

Alegerea agenţilor şi a schemelor terapeutice trebuie să ţină seama, în primul rând, de stadiul, severitatea şi extensia bolii. Pe baza unor studii randomizate recente (vezi tabelul 1), *European Vasculitis Study Group* (EUVAS) recomandă următoarea strategie terapeutică:

Tabelul 1. Principalele studii ale EUVAS.

Studiu	Obiectiv	Pacienți	Tratament	Rezultat
NORAM	Inducția remisiunii	Caz nou de AAV; Creatinina < 150 µmol/l; fără afectări severe organice sau cu risc vital	CYC vs MTX, 1 an	Rate similare de remisiune. Tratamentul trebuie continuat > 1 an
CYCLOPS	Inducția remisiunii	Caz nou de AAV; Afectare renală moderată (creat < 500 µmol/l)	CYC P.O. vs CYC I.V.	Rate similare de remisiune, dar supraviețuire mai bună la grupul CYC I.V. (rezultate preliminarii)
MEPEX	Inducția remisiunii	Caz nou de AAV; Afectare renală severă (creat > 500 µmol/l	PE/CYC vs MP/CYC	Prognostic renal mai bun la grupul cu PE
SOLUTION	Inducția remisiunii	GW refractară	ATG	Remisiune la 13/15 pacienți
CYCAZAREM	Menținerea remisiunii	Caz nou de AAV; Afectare renală moderată (creat < 500 µmol/l)	CYC vs AZA (după obținerea remisiunii), 18 luni	Eficacitate similară
IMPROVE	Menținerea remisiunii	AAV	AZA vs MMF	MMF este mai puțin eficient în prevenirea recăderilor; rata efectelor adverse MMF/AZA este similară.
WGET	Inducția și menținerea remisiunii	GW activă	Etanercept vs placebo	Nici un beneficiu al etanercept

AAV = vasculită asociată cu ANCA; ATG = globuline anti-timocit; AZA = azatioprină; CYC = ciclofosfamidă; IV = intravenos; MMF = micofenolat de mofetil; MP = metilprednisolon; MTX = metotrexat; PE = plasmafereză; PO = oral; GW = granulomatoză Wegener.

Activitatea bolii poate fi apreciată prin efectuarea scorului BVAS, aplicabil în special pentru granulomatoza Wegener.

Prin utilizarea medicației imunosupresoare se vizează inducerea remisiei complete, definită prin absența bolii active. Au existat de-a lungul timpului mai multe definiri ale *remisiei complete*. În studiul NIH (1992) ce evaluează eficacitatea ciclofosfamidei, criteriile pentru remisia completă au fost absența bolii inflamatorii active (serozită sau febră), rezoluția completă a infiltratelor pulmonare sau leziuni stabile fără semne de inflamație, și inactivitatea sedimentului urinar cu stabilizarea sau îmbunătățirea funcției renale. Universitatea Carolina de Nord (1996) definește remisia completă astfel: stabilizarea sau reducerea creatininemiei și rezoluția

manifestărilor extrarenale. Proteinuria persistentă nu a fost considerată semn de pesistență a bolii active.

BVAS (descris anterior) utilizează atât manifestările sistemice ale bolii, cât şi implicarea a 8 sisteme şi organe. Remisiunea completă corespunde unui BVAS 0. Din punct de vedere renal semnele de boală activă sunt hematuria şi cilindrii hematici.

Remisia renală este definită prin absența inflamației active la nivel renal (absența hematuriei 0-3 H/HPF, absența cilindrilor hematici). Apariția hematuriei în condițiile în care se considera remisie completă poate să fie legată de cistita indusă de ciclofosfamidă sau contaminare legată de ciclul menstrual.

Remisia completă ***nu*** *înseamnă revenirea parametrilor afectați la valori normale.* Tot timpul trebuie să diferențiem leziunile ireversibile induse de inflamație de leziunile active care pot fi reversibile dacă sunt tratate.

Remisia parțială este mai dificil de definit. La nivel renal, remisia parțială se referă la persistența hematuriei cu sau fără cilindri hematici în ciuda îmbunătățirii sau stabilizării creatininemiei şi dispariției semnelor extrarenale de boală activă. Acesta este un proces ce poate să conducă la progresia bolii renale. Proteinurie persistentă poate să reflecte lezarea glomerulară ireversibilă şi descoperită izolat nu indică boala activă.

9.4.4.1. Terapia de inducţie a remisiunii

9.4.4.1.1. În vasculitele cu afectare renală şi/sau a altor organe şi sisteme, cu manifestări clinice majore (**vasculite generalizate**) se recomandă **prednison + ciclofosfamidă**, astfel:

- *Prednison* P.O. 1 mg/kg/zi, cu scădere progresivă, până la 0,25 mg/kg/zi după 12 săptămâni, conform schemei:

Tabelul 2.

Timpul scurs de la inițierea terapiei (săptămâni)	Prednison (mg/kg/zi)
0	1
1	0,75
2	0,5
4	0,4
6	0,33
8	0,28
10	0,25
12	0,25

- *Ciclofosfamida* P.O. 2 mg/kg/zi (se reduce cu 25% pentru pacienții > 60 ani şi cu 50% pentru cei > 75 ani).

Această schemă terapeutică se menține până la obținerea remisiunii (de obicei între 3-6 luni). Tratamentul combinat prednison + ciclofosfamidă este eficace

pentru inducerea remisiunii, dar există îndoieli cu privire la capacitatea sa de a menține această remisiune pe termen lung.

Pentru reducerea *toxicității gonadale* a ciclofosfamidei, se recomandă, la femei, utilizarea terapiei de prevenire a insuficienței ovariene, cu agoniști de Gn-RH, (*gonadotropin-releasing hormone*); la bărbați, dacă este posibil, se recurge la crioconservarea lichidului seminal. De asemenea, se recomandă *supravegherea hemoleucogramei* săptămânal în prima lună de tratament, apoi la 2 săptămâni în lunile a 2-a și a 3-a, apoi lunar. În caz de toxicitate medulară (GA < 4000/mm^3), se oprește sau se reduce doza de ciclofosfamidă P.O. Precauții speciale sunt necesare la pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență renală. În caz de leucopenie sau/și limfopenie marcate (GA < 2500/mm^3, respectiv limfocite < 500/mm^3), este indicată profilaxie antifungică (fluconazol) și anti-*Pneumocystis carinii* (trimetoprim-sulfametoxazol sau pentamidină), precum și antibioterapie cu spectru larg. Unii autori recomandă terapie antifungică și anti-*Pneumocystis* în primele 3 luni de terapie imunosupresivă, independent de nivelul GA și al limfocitelor. Alți autori recomandă terapie anti-*Pneumocystis* în timpul inducției și chiar a menținerii.

La pacienții tratați cu ciclofosfamidă și glucocorticoizi se indică (chiar din timpul inducției) trimetoprim-sulfametoxazol (80mg/400mg zilnic sau 160mg/800mg de 3 ori/săptămână). La pacienții care sunt alergici la sulfonamide sau care nu tolerează trimetoprim-sulfametoxazol se recomandă Atovaquone.

La pacienții tratați cu metotrexat și glucocorticoizi se recomandă atovaquone, deoarece adăugarea de trimetoprim-sulfametoxazol se asociază cu un risc crescut de pancitopenie.

Odată cu trecerea la terapia de menținere se recomandă continuarea profilaxiei infecției cu Pneumocystis carinii până numărul de celule T CD 4+ depășește 300/microl.

Dacă terapia de menținere se face cu azathioprină, unii autori recomandă continuarea trimetoprim-sulfametoxazol, iar dacă se utilizează metotrexatul trecerea pe atovaquone.

Unii pacienți au niveluri scăzute de celule T CD 4+ mult timp după întreruperea ciclofosfamidei și necesită profilaxie anti Pneumocystis. Dacă pacienții tratați cu trimetoprim-sulfametoxazol dezvoltă neutropenie, aceasta poate fi considerată efect advers și se recomandă trecerea pe atovaquone.

Alternativ, pentru reducerea efectelor toxice, ciclofosfamida se poate administra *I.V.*, în bolusuri repetate la 2-3 săptămâni. Doza per bolus este, în general, 15 mg/kg, dar această doză se reduce la pacienții în vârstă de > 60 ani și cu creatininemia > 300 μmol/l:

Tabelul 3.

Vârsta	Creatinina (μmol/l)*	
	150-300	300-500
< 60	15 mg/kg/bolus	12,5 mg/kg/bolus
60-70	12,5 mg/kg/bolus	10 mg/kg/bolus
> 70	10 mg/kg/bolus	7,5 mg/kg/bolus

**pentru transformare în mg/dl, se împarte la 88,4*

În orice caz, doza maximă/bolus nu trebuie să depăşească 1,2 g. Ciclofosfamida se diluează în 500 ml sol. glucoză 5% şi se perfuzează în timp de o oră. Pentru prevenirea toxicităţii vezicale, se recomandă asocierea de MESNA (uromitexan) (1/5 din doza de ciclofosfamidă în momentul 0, repetată după 4 ore şi din nou după 8 ore) şi hidratare I.V abundentă, înainte şi după perfuzia ciclofosfamidei. De asemenea, se vor administra antiemetice (ondansetron). Dacă GA sunt < 4000/mm^3, bolusul de ciclofosfamidă respectiv nu se mai administrează, iar bolusul următor se face în doză mai mică cu 25% (sau cu 50%, dacă GA < 3000/mm^3).

Atât ciclofosfamida po, cât şi iv induc rate de remisie similare. Terapia iv are avantajul unei expuneri mai mici, rata mai mică a neutropeniei şi infecţiei, dar se asociază cu o rată mai mare a recăderilor.

În ceea ce priveşte corticoterapia, se recomandă asocierea acesteia cu terapie profilactică anti-ulceroasă şi de prevenire a osteoporozei.

- *Plasmafereza* (7 şedinţe/14 zile, 60 ml/kc la fiecare şedinţă – albumină) ca terapie adjuvantă imunosupresiei şi-a dovedit utilitatea în boala renală severă (creatininemia peste 5,7 mg/dl sau 500 micromoli/l la prezentare, şi/sau necesar de dializă), Ac anti membrană bazală glomerulară, hemoragii pulmonare severe.

În caz de hemoragii sau biopsie recentă poate fi utilizată plasma proaspătă congelată (1-2 litri la sfârşitul şedinţei) ce aduce factori de coagulare. La pacienţii care dezvoltă infecţii în timpul acestei proceduri se recomandă infuzie de imunoglobulină 100-400 mg/kc.

*9.4.4.1.2. În vasculitele cu interesarea mai multor organe şi sisteme, dar fără afectare renală importantă (creatinina < 150 μmol/l) şi fără o insuficienţă iminentă a organelor vitale (**vasculite sistemice iniţiale**) se recomandă **prednison + metotrexat**, astfel:*

- *Prednison* P.O. 1 mg/kg/zi
- *Metotrexat* în doză iniţială 0,3 mg/kg (fără a depăşi 15 mg), odată pe săptămână; doza se creşte după 1-2 săptămâni, dacă este bine tolerată, cu 2,5 mg/ săptămână până la o doză de întreţinere de 20-25 mg/săptămână.

Alimentele (în special laptele şi derivatele lactate) reduc absorbţia intestinală a metotrexatului; ca urmare, acesta trebuie administrat la distanţă de mese.

Efectele adverse ale metotrexatului (responsabile de întreruperea tratamentului în 5-30% din cazuri) sunt mai frecvente la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinina > 2 mg/dl), obezitate, diabet zaharat, hepatopatii preexistente, hipoalbuminemie, alcoolism cronic şi deficit de folaţi; riscul acestor efecte adverse se reduce dacă se asociază acid folic în doze mici (1 mg/zi sau 5-10 mg/săptămână).

În timpul tratamentului cu metotrexat, trebuie controlate periodic (de două ori în prima lună, apoi lunar): hemograma, funcţia hepatică, electroforeza proteinelor serice şi creatininemia.

Este recomandabil să se întrerupă sau să se reducă cu 50% doza de metotrexat

în caz de: leucopenie (< 3500/mm^3 şi/sau neutrofile < 2000/mm^3), trombocitopenie (< 150.000/mm^3), transaminaze crescute (de peste 3 ori faţă de normal sau de peste 2 ori la două determinări succesive), hipoalbuminemie, ulceraţii mucoase, afectare pulmonară (clinică şi radiologică) sau hemoragii gastro-intestinale.

Este recomandabil, de asemenea, să se efectueze o ecografie hepatică la fiecare 6-12 luni şi chiar o biopsie hepatică, în prezenţa unei hipoalbuminemii sau a unei creşteri persistente a transaminazelor. În tratamente de lungă durată, 10-20% dintre pacienţi dezvoltă o fibroză hepatică, chiar în absenţa alterărilor enzimatice.

Metotrexatul induce remisiunea la fel ca ciclofosfamida, dar rata recăderilor este semnificativ mai mare. Metotrexatul nu se utilizează la pacienţii cu rata de filtrare glomerulară sub 50 ml/min.

EULAR (European League Against Rheumatism) recomandă (2008) asocierea glucocorticoizi cu metotrexat oral sau parenteral în cazurile de vasculite ce nu afectează rinichiul sau în cazurile în care pacienţii nu tolerează ciclofosfamida.

9.4.4.1.3. În formele ***loco-regionale*** *(limitate la tractul respirator) de granulomatoză Wegener poate fi suficientă o terapie cu* ***prednison şi/sau cu trimetoprim-sulfametoxazol.***

S-a demonstrat că trimetoprim/sulfametoxazolul (cotrimoxazolul) exercită efecte antiinflamatorii, ce interferă cu producţia de radicali liberi de oxigen de către neutrofilele activate şi efecte imunosupresoare, fiind un inhibitor al dihidrofolat-reductazei şi inhibând astfel metabolismul acidului folic şi sinteza bazelor purinice. În plus, cotrimoxazolul poate eradica infecţia nazală cronică cu stafilococ auriu, potenţial responsabilă de recidive ale GW (ipotetic, din cauza unei reactivităţi încrucişate între o protează stafilococică şi proteinaza 3).

*9.4.4.1.4. În cazurile mai severe, cu insuficienţă renală rapid progresivă şi oligo-anurie (creatininemia > 500 µmol/l) şi/sau care necesită dializă (****vasculite renale severe****) sau la pacienţii cu alte manifestări clinice cu risc vital, se recomandă utilizarea de* ***bolusuri I.V. de metilprednisolon (0,5-1 g/zi × 3 zile consecutive) şi/sau de plasmaferează.***

Metilprednisolonul are un puternic efect antiinflamator, crescând producţia de agenţi anti-oxidanţi. Adăugarea bolusurilor cu metilprednisolon creşte eficacitatea terapiei tradiţionale cu prednison şi agenţi imunosupresori.

La pacienţii dependenţi de dializă, plasmafereza poate avea efecte terapeutice favorabile, graţie epurării din circulaţie a IgG ANCA şi/sau a altor citokine proinflamatorii. Majoritatea studiilor clinice randomizate şi controlate nu au confirmat superioritatea plasmaferezei faţă de terapia imunosupresivă tradiţională. Totuşi, un studiu recent prospectiv randomizat multicentric european a demonstrat că plasmafereza (7 şedinţe, cu un volum maxim de 4 l/schimb), asociată terapiei convenţionale, conferă o supravieţuire renală mai îndelungată faţă de bolusurile de metilprednisolon, de asemenea în asociere cu tratamentul standard (prednison +

ciclofosfamidă), deşi nu ameliorează supravieţuirea pacienţilor.

9.4.4.1.5. Tratamente alternative de inducţie a remisiunii

La aproximativ 10-15% dintre pacienţi nu se obţine remisiunea clinică cu terapia standard mai sus-menţionată. De asemenea, unii pacienţi care ajung la remisiune clinică, prezintă recidive frecvente, ce necesită administrarea îndelungată de steroizi şi ciclofosfamidă. Aceşti pacienţi refractari la tratament sau cu recidive frecvente prezintă un risc înalt de a dezvolta efecte adverse la doze cumulative ridicate de corticoizi şi ciclofosfamidă.

Infliximab, un anticorp monoclonal himeric uman/murin anti-TNF alfa, în doză de 5 mg/kg I.V. odată la 2-4 săptămâni, în asociere cu terapia convenţională cu prednison şi ciclofosfamidă P.O., s-a dovedit eficace pentru inducerea remisiunii la pacienţii cu boală refractară sau cu recăderi frecvente. Pe de altă parte, terapia cu infliximab a fost asociată cu un risc crescut de episoade infecţioase severe la 20% dintre pacienţi.

Rezultate neconcludente până în prezent în tratamentul vasculitelor ANCA au fost raportate cu: ciclosporină, deoxispergualină, etopozid, micofenolat mofetil, Ig I.V. în doze mari şi cu anticorpi monoclonali anti-limfocitari. Cel mai promiţător, până în prezent, pare *rituximab*-ul, un anticorp monoclonal anti-CD20.

9.4.4.1.6. Imunosupresoarele în sarcină

Imunosupresoarele ce pot fi utilizate în sarcină şi în formele uşoare/moderate de boală sunt glucocorticoizii, azathioprina, ciclosporina sau tacrolimusul. Ele pot fi încercate şi în formele severe de boală. Ca alternative rămân ciclofosfamida sau rituximabul în trimestrul II şi III de sarcină după ce organogeneza este completă.

9.4.4.2. Terapia de menţinere a remisiunii

Terapia de întreţinere se face în continuarea terapiei de inducţie cu scopul prevenirii recăderilor.

Alegerea terapiei de întreţinere trebuie să pună în balanţă de riscul de recidivă al bolii (care este de 25-50% în primii 3-5 ani) şi toxicitatea terapiei. Regimurile terapeutice bazate pe *corticoizi şi ciclofosfamidă*, administrate *cel puţin un an* de la obţinerea remisiunii, s-au dovedit *eficace* pentru prevenirea recurenţei, dar sunt marcate de multiple *efecte adverse* notabile, în special *infecţii* şi *neoplazii* (în primul rând cancer vezical).

Terapia de menţinere a remisiunii se începe dacă globulele albe > 4000/mm3, neutrofilele > 1500/mm3, imediat după întreruperea ciclofosfamidei administrată p.o. sau la 2 – 4 săptămâni după administrarea ciclofosfamidei intravenos.

Se preferă metotrexatul (în cazurile fără afectare renală sau cu afectare renală moderată – Cl creatinină > 50ml/min) sau azathioprina. Metotrexatul şi-a dovedit eficacitatea doar în terapia de menţinere la pacienţii la care terapia de inducţie s-a făcut cu ciclofosfamidă.

Azatioprina se administrează în doză de 2 mg/kc/zi, doză ce poate fi scăzută la 1,5 mg/kc/zi la 1 an de la începerea terapiei de inducţie.

Eficacitatea azatioprinei pare să fie similară cu a ciclofosfamidei, dar este grevată de mai puține efecte secundare. Ca urmare, ***azatioprina*** *este preferată ciclofosfamidei* ca terapie de întreținere pentru majoritatea pacienților, fiind indicată timp de cel puțin un an.

Doza de azatioprină trebuie redusă cu 25% la pacienții în vârstă de peste 60 ani și cu 50% la cei de peste 75 ani. De asemenea, la pacienții cu insuficiență renală cronică, este recomandabil să nu se depășească doza de 1-1,5 mg/kg/zi, pentru a se evita efectele toxice medulare.

În timpul terapiei cu azatioprină, trebuie monitorizate hemograma și enzimele hepatice.

Se recomandă întreruperea administrării azatioprinei în caz de: leucopenie (GA < 3500/mm^3 și/sau neutrofile < 2000/mm^3), trombocitopenie (< 150.000/mm^3) și enzime hepatice crescute de 3 ori peste normal (sau de 2 ori peste normal la două controale succesive). Un alt efect advers ce impune sistarea medicamentului este alergia la azatioprină, care se manifestă cu febră, artralgii, mialgii și vasculită cutanată leucocitoclazică, putând mima o infecție sau o reactivare a bolii de bază.

Metotrexatul se administrează o dată pe săptămână. Se începe cu 0,3 mg/kc (maxim 15 mg), se crește cu 2,5 mg/săptămână, până la maxim 25 mg/săptămână. Se asociază cu administrarea de acid folic (1-2 mg/zi) sau folinic (2-5 mg/ săptămână) 24 ore după administrarea metotrexatului pentru a-i reduce toxicitatea.

Terapia de întreținere se face 12 – 18 luni la cazurile noi după ce a fost obținută remisiunea stabilă, sau chiar mai mult la pacienții cu recăderi multiple. În timpul terapiei de întreținere, doza de glucocorticoizi se reduce cât mai mult (se menține acea doză ce controlează manifestările extrarenale ale bolii, administrată zilnic sau la două zile) sau se oprește la pacienții care sunt asimptomatici.

La pacienții care au necesitat dializă și au rămas pe dializă este indicată o durată mai scurtă a terapiei de întreținere, deoarece riscul de recădere este mai mic iar riscul de infecții este mai mare.

Terapii alternative de menținere a remisiunii

La pacienții care nu tolerează azatioprina, se poate încerca metotrexatul (Cl creatinină > 30 – 40 ml/min).

La pacienții la care nu poate fi folosită nici azatioprina, nici metotrexatul, se preferă *micofenolatul de mofetil* sau *rituximabul.*

Cotrimoxazolul (800/160 mg × 2/zi), în asociere cu terapia convențională, poate, de asemenea, să prevină recidivele în astfel de cazuri de vasculită sistemică și este, în general, bine tolerat.

Mupirocina, în aplicații nazale, poate preveni recidivele prin eradicarea portajului nazal de stafilococ auriu.

Etanerceptul nu și-a dovedit utilitatea în terapia de menținere.

9.5. PURPURA REUMATOIDĂ (SCHÖNLEIN-HENOCH)

Reprezintă forma sistemică a nefropatiei cu IgA. Este vasculita cea mai frecventă la *copil şi adolescent*. Survine adesea după o infecţie faringiană. Se poate întâlni şi la adult (de 100 ori mai rară decât la copil), cu evoluţie uneori gravă.

Este o *vasculită leucocitoclazică* a vaselor mici, caracterizată prin *depozite de complexe imune cu IgA*. Etiopatogeneza este neclară; au fost implicate infecţii streptococice, glicozilarea anormală a IgA1, factori genetici.

Se manifestă prin *purpură* (localizată în special la nivelul membrelor inferioare şi feselor), *artralgii* sau *artrită* şi *dureri abdominale*, uneori asociate cu *rectoragii*. Afectarea renală este prezentă în 50% din cazuri, de obicei manifestată prin proteinurie şi hematurie, uneori sindrom nefritic sau nefrotic. Nivelul seric al IgA poate fi crescut în 30-50% din cazuri. Complementul seric (C3, C4, CH50) este normal.

Diagnosticul este, de cele mai multe ori, clinic. Biopsia cutanată este foarte rar necesară. Biopsia renală poate arăta *proliferare mezangială*, dar uneori se pot asocia necroze capilare şi *proliferări extracapilare*. În IF se observă depozite de IgA mezangiale şi în pereţii capilarelor. *Criterii de diagnostic* (*American College of Rheumatology*, 1990):

- *Purpură* vasculară;
- Vârsta de debut < *20 ani*;
- Afectare *abdominală*: dureri difuze agravate de mese, ischemie intestinală cu diaree hemoragică;
- *Biopsie*: infiltrat cu polinucleare în peretele arteriolelor şi venulelor.

Cel puţin 2 din aceste 4 criterii sunt necesare pentru diagnostic.

Evoluţia este de obicei *benignă*, cu vindecare spontană în câteva săptămâni, dar uneori pot apare complicaţii digestive (hemoragii, ocluzie, rareori perforaţie sau invaginaţie) şi renale (sdr. nefrotic, insuficienţă renală). Insuficienţa renală este rară la copil, dar poate surveni la 10% din cazuri la adult. Recăderi apar la până la 1/3 din cazuri.

Tratament. Manifestările articulare răspund bine la *AINS*. Purpura cutanată se poate trata cu aspirină, dar s-au mai utilizat şi colchicină, dapsonă sau chiar corticoterapie sistemică. Durerile abdominale severe necesită, de asemenea, *corticoterapie* (prednison 1 mg/kg/zi, cu reducere progresivă ulterioară, după obţinerea remisiunii). Afectarea renală uşoară nu necesită nici biopsie renală, nici tratament specific, ci doar supraveghere atentă.

În cazurile cu sindrom nefrotic sau/şi cu insuficienţă renală rapid progresivă, trebuie efectuată *biopsie renală*, dar nu există un consens în privinţa tratamentului, din cauza lipsei studiilor controlate. Pot fi utile: *amigdalectomia, uleiul de peşte, corticoterapia*, asociată sau nu cu *azatioprină*, şi *ciclosporina*. În formele cu crescents > 50% se indică *metilprednisolon I.V.*, 3 zile, apoi *prednison* 1,5 mg/kg/zi + *ciclofosfamidă* 2 mg/kg/zi, cel puţin 3 luni.

9.6. CRIOGLOBULINEMIILE

Noțiunea de crioglobulinemie *se referă la prezența în ser a unor* imunoglobuline *(Ig) izolate sau mixte, care au proprietatea de a* precipita la temperaturi < 37°C, *fiind solubile peste această temperatură.*

9.6.1. Clasificare

- ***Tipul I*** (10-15%): *Un singur component monoclonal*, cel mai frecvent de tip *IgM*. Acest tip de crioglobulinemie este de obicei asimptomatic, dar se poate manifesta prin acrocianoză, sindrom Raynaud sau gangrene distale.
- ***Tipul II*** (50-60%): *Mixt*, reprezentat de un *component monoclonal de tip IgM și un component policlonal IgG*. Componentul IgM este un auto-Ac ce se comportă ca un factor reumatoid (FR), reacționând atât cu IgG intacte, cât și cu fragmente Fab și Fc ale acestora. Complexele imune IgM-IgG au o solubilitate redusă, de unde proprietatea de crioprecipitare.
- ***Tipul III*** (30-40%): *Mixt*, cu complexe imune formate din *două Ig policlonale*, ce precipită la rece.

Crioglobulinemiile mixte (CM) determină o *vasculită sistemică a vaselor mici* (mai rar, medii), ca urmare a depozitelor de complexe imune în pereții vasculari și activarea consecutivă a cascadei complementului.

9.6.2. Etiologie

- *Crioglobulinemii esențiale* (tip III);
- *Sindroame limfoproliferative* (tip I sau II): mielom multiplu, boala Waldenström, limfoame non-Hodgkin, leucemie limfatică cronică;
- *Boli infecțioase* (tip II sau III): virale (*VHC*, HIV, EBV, CMV, parvovirus B19, VHB), bacteriene (endocardita lentă, GNAPS, lepră, sifilis, Chlamydia, boala Lyme), fungice, parazitare (toxoplasmoza, boala kala-azar, malaria);
- *Boli autoimune* (tip III, uneori II): LES, sdr. Sjögren, poliartrită reumatoidă, sclerodermie, ciroză biliară primitivă, hepatită cronică autoimună, tiroidită, sarcoidoză, pemfigus, boala Behçet, fibroză pulmonară idiopatică;
- *Neoplazii solide* (tip III).

Rolul VHC în patogeneza crioglobulinemiilor mixte

Hepatita cronică cu VHC este una dintre cauzele cele mai frecvente de CM. Aproximativ 30-50% dintre pacienții cu VHC prezintă CM, de obicei de tip II, dar numai 10-15% din acestea sunt manifeste clinic.

Infecția cu VHC perturbă sistemul imun, determinând o predispoziție crescută pentru dezvoltarea unor maladii autoimune și limfoproliferative. În afară de CM de tip II, care este manifestarea extra-hepatică cea mai frecventă a infecției cu VHC, se pot asocia: *GN membrano-proliferativă, sindrom Sjögren, porfirie cutanată,*

tiroidită, artrită reumatoidă, neuropatie periferică, insulino-rezistenţă şi diabet zaharat tip 2, limfom non-Hodgkin cu celule B.

VHC stimulează producţia de IgM, care dobândesc activitate de FR ca urmare a unor mutaţii somatice. În plus, VHC are o afinitate particulară pentru limfocite, mediată prin interacţiunea dintre proteina virală de înveliş E2 şi receptorul CD81, prezent atât pe hepatocite, cât şi pe limfocite. Interacţiunea dintre VHC şi limfocite afectează funcţia celulelor B şi poate induce expansiunea policlonală a acestora, cu producţie de IgM-FR policlonal (crioglobulinemie tip III), apoi monoclonal (crioglobulinemie tip II). Complexele imune IgM-IgG se leagă de celulele endoteliale prin intermediul receptorului pentru C1q.

VHC poate iniţia un proces de limfomageneză, dar o serie de factori suplimentari (genetici, imunologici, de mediu) sunt probabili necesari pentru definitivarea acestui proces. VHC poate inhiba apoptoza limfocitelor B. Limfoamele asociate cu VHC pot regresa după tratament antiviral, ceea ce susţine rolul etiopatogenic al VHC.

9.6.3. Detectarea, izolarea şi imunotiparea crioglobulinelor

Se face după incubarea serului pacientului la 4°C timp de 7 zile, după care crioprecipitatul este centrifugat, pentru măsurarea criocritului. Apoi crioglobulinele sunt purificate şi caracterizate prin imunofixare.

9.6.4. Manifestări clinice

Manifestările clinice principale ale CM sunt *purpura, artralgiile* şi *slăbiciunea musculară* (triada clasică), la care se adaugă frecvent *afectare hepatică, renală, neuropatie periferică* şi *vasculită sistemică*. În general, nu există o relaţie directă între severitatea menifestărilor clinice şi nivelul seric al crioglobulinelor sau al complementului.

- *Manifestări cutanate*: purpură (întâlnită în 90% din cazuri), predomină pe membrele inferioare, se poate complica cu ulceraţii şi hiperpigmentare cutanată; sindrom Raynaud (30%), cu sau fără gangrene digitale;
- *Manifestări reumatice*: artralgii (rareori artrită), mialgii;
- *Neuropatie periferică* (60%): senzorială şi/sau motorie, confirmată prin studii electrofiziologice; este secundară vasculitei *vasa nervorum* sau lezării autoimune directe a nervilor; afectează în special membrele inferioare şi se manifestă prin parestezii dureroase şi slăbiciune musculară; evoluţia este progresivă şi rezistentă la tratamentul cu interferon sau corticoizi. Afectarea SNC este rară;
- *Afectarea hepatică* (50%): hepatită cronică virală, cu creşterea transaminazelor şi aspecte echografice sau histologice de hepatită cronică, ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular; crioglobulinemia se asociază cu un risc crescut de evoluţie cirogenă a hepatitei cronice (25%);
- *Afectarea renală* (20-30%): de obicei, GN membranoproliferativă;
- *Sindromul sec* (30%): mai frecvent în CM tip II;
- *Sindrom de hipervâscozitate*: se întâlneşte rar;
- *Un limfom non-Hodgkin cu celule B* poate surveni la 5-10% dintre pacienţi.

Se caracterizează prin afectare extraganglionară frecventă, în special hepatică şi salivară.

9.6.5. Criterii de diagnostic:

- ***Criterii majore***: *Serologic*: crioglobulinemie mixtă ± C4 scăzut; *Anatomo-patologic*: vasculită leucocitoclazică; *Clinic*: purpură
- ***Criterii minore:*** *Serologic*: factor reumatoid, VHC+, VHB+; *Anatomo-patologic*: infiltrat cu limfocite B monoclonale în ficat sau/şi în măduva osoasă; *Clinic*: hepatită cronică, GN membrano-proliferativă, neuropatie periferică, ulcere cutanate

Diagnosticul de CM necesită *3 criterii majore* sau *criteriul major serologic + 2 criterii minore clinice + 2 criterii minore serologice sau/şi anatomo-patologice.*

9.6.6. Evoluţie. Complicaţii. Prognostic

În 50% din cazuri, CM are o *evoluţie lent progresivă*, cu insuficienţă hepatică sau/şi renală cronică. *Vârsta înaintată*, *sexul masculin* şi *afectarea renală* sunt cei mai importanţi factori de prognostic negativ pentru supravieţuire. Pacienţii cu CM tip II pot dezvolta un *limfom malign*, de obicei după mai mulţi ani de la diagnostic. Alte complicaţii posibile sunt *cancerul hepatic* şi cel *tiroidian.*

9.6.7. Tratament

Principalele opţiuni terapeutice în CM sunt redate în tabelul de mai jos:

Tabelul 4.

Agentul terapeutic	Efect
Corticoizi	Anti-inflamator, imunosupresor
Ciclofosfamida	Imunosupresor
Plasmafereza	Epurarea rapidă din circulaţie a complexelor imune
IFN + ribavirina	Antiviral
Rituximab	Supresia selectivă a celulelor B

La pacienţii cu VHC şi CM tip II secundară, obiectivul principal al tratamentului este *eradicarea infecţiei cu VHC.* Tratamentul standard constă în PEG-*interferon (IFN)-α + ribavirină.* IFN poate determina ameliorări semnificative la 40-70% dintre pacienţii cu CM, paralel cu reducerea ARN-VHC. De asemenea, poate determina regresia unor limfoame asociate VHC. Pe de altă parte, IFN are o eficacitate tranzitorie, poate induce efecte adverse (depresie, tiroidită, neuropatie) şi poate agrava neuropatia, nefropatia sau ulcerele cutanate. Ribavirina singură se poate folosi la pacienţii cu intoleranţă la IFN.

În cazurile cu CM asimptomatică nu se indică nici un tratament imunosupresor

inițial. Dimpotrivă, în CM manifestă clinic, se impune un tratament adaptat severității simptomelor. La pacienții cu simptome uşoare sau moderate (purpură, artralgii, neuropatie periferică senzitivă) se recomandă *corticoizi în doze mici*. La pacienții cu manifestări severe de CM (nefropatie, ulcerații cutanate, neuropatie mixtă, vasculită sistemică – cu afectare cutanată generalizată şi viscerală) se indică *corticoizi în doze mari ± ciclofosfamidă*. *Plasmafereza* poate fi, de asemenea, utilă, în special în nefropatia severă.

Rituximab (un Ac monoclonal anti-CD20) reprezintă o alternativă promițătoare. În unele studii, a produs ameliorarea semnificativă a manifestărilor clinice (purpura, artralgiile, neuropatia periferică) şi scăderea nivelului crioglobulinelor la majoritatea pacienților, inclusiv la cei cu rezistență la IFN. De asemenea, s-a obținut remisiunea limfoamelor maligne secundare. Unii autori au propus adăugarea de PEG-IFN şi ribavirină după obținerea remisiunii cu rituximab.

Bibliografie selectivă

- Guillevin L., Mahr A., Cohen P. Les vascularites nécrosantes systémiques: classification et stratégies actuelles de traitement. *Rev Med Interne* 2003; 24:172–182.
- Guillevin L., Mahr A. La maladie de Wegener. Encyclopédie Orphanet, Janvier 2004. http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-wegener.pdf.
- Hachulla E. Purpuras vasculaires. En E. Hachulla et P-Y. Hatron. *Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson, Paris, 2000.
- Jeannette J. C. Microscopic poliangiitis. Orphanet Encyclopedia, October 2002. http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-MPA.pdf
- Kallenberg C. G. M., Heeringa P., Stegeman C. A. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(12):661-670.
- Morgan M. D., Harper L., Williams J., Savage C. ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1224-1234.
- Morra E. Cryoglobulinemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005; 1:368-72.
- Ozen S. Henoch-Schönlein purpura. Orphanet encyclopedia, 2003. www.orpha.net/data/patho/GB/uk-HSP1.pdf.
- Savage COS. ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001; 60:1614-27.
- Sinico R. A., Sabadini E. New insights in the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *G Ital Nephrol*, 2006; 23:138-148.
- Wung P. K, Stone J. H. Therapeutics of Wegener's granulomatosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(4):192-200.

CAPITOLUL 10

AFECTAREA RENALĂ ÎN BOLI SISTEMICE

10.1. AFECTAREA RENALĂ ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă este o afecțiune inflamatorie sistemică, cronică, cu etiologie necunoscută ce afectează în principal articulațiile. Artrita este simetrică, se poate remite, dar necontrolată poate determina distrugere articulară și diformitate prin eroziunea cartilajului și osului. Boala progresează în mod obișnuit din periferie către articulațiile mai proximale, iar în lipsa răspunsului la tratament, în 10-20 de ani duce la apariția unor tulburări locomotorii semnificative.

Poliartrita reumatoidă poate determina o varietate de leziuni renale secundare atât afecțiunii subiacente, cât și secundare tratamentului folosit. Cele mai frecvente patologii renale asociate poliartritei reumatoide sunt reprezentate de nefropatia membranoasă, amiloidoza secundară, glomerulonefrita mezangială proliferativă, vasculita reumatoidă și nefropatia analgezică. Mai sunt citate cazuri de nefropatie cu IgA și boală cu leziuni minime, dar frecvența lor este mult mai redusă.

Nefropatia membranoasă în poliartrita reumatoidă este cel mai des asociată terapiei cu D-penicilamină și săruri de aur. Oprirea tratamentului determină remisiunea proteinuriei/sindromului nefrotic în majoritatea cazurilor, deși poate dura și un an până la recuperarea completă. Trebuie precizat că, deși mai rar, nefropatia membranoasă poate apărea și în absența tratamentului sus menționat printr-un mecanism încă neclar.

Amiloidoza secundară (AA) este asociată cu boala articulară activă. Acest tip de amiloidoză se asociază cu depunerea tisulară a amiloidului seric A (o proteină de fază acută). Poliartrita reumatoidă reprezintă cea mai frecventă cauză de amiloidoză AA. Când un pacient cu poliartrită reumatoidă dezvoltă sindrom nefrotic, amiloidoza AA este cea mai posibilă etiologie a acestuia.

Vasculita reumatoidă (VR) reprezintă un element central în tabloul clinic al poliartritei reumatoide. Poate afecta o varietate de vase sanguine, de la artere de calibru mediu și mic până la venule postcapilare. VR determină necroză și obstrucție vasculară, precum și ischemie tisulară, într-o manieră ce se aseamănă altor forme de vasculită sistemică, în special poliarterita nodoasă. În mod obișnuit apare la pacienții cu afectare articulară îndelungată și distructivă. Pacienții prezintă aproape

întotdeauna *noduli reumatoizi* (reprezintă o formă de vasculită a vaselor mici ce determină necroză fibrinoidă cu proliferare fibroblastică periferică) şi niveluri serice crescute de *factor reumatoid.*

Organele atinse cu predilecţie de VR sunt pielea, degetele, nervii periferici, ochii şi inima, afectarea renală fiind destul de rară. Se poate manifesta prin *implicarea ambelor artere renale* (precum în poliarterita nodoasă, dar fără formarea de anevrisme) sau printr-o *glomerulonefrită pauci-imună* (precum în granulomatoza Wegener) asociată uneori cu formarea de crescent sau cu prezenţa anticorpilor anticonstituienţi citoplasmatici ai neutrofilelor (ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies). Acest tip de afectare glomerulară contrastează cu fiziopatologia VR la nivelul altor organe, considerată secundară unui proces mediat de complexe imune, caracterizat prin depunerea de factor reumatoid, componente ale complementului şi alţi imunoreactanţi.

Tratamentul VR cu atingere renală este similar cu cel folosit în alte forme de vasculită sistemică precum granulomatoza Wegener sau poliarterita nodoasă.

Nefropatia tubulointerstiţială cronică cu necroză papilară apare cel mai frecvent la pacienţii trataţi prin combinaţia dintre aspirină şi fenacetină.

10.2. AFECTAREA RENALĂ ÎN SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren este o afecţiune inflamatorie cronică, ce poate apărea într-o formă primară sau secundară (ce complică alte patologii reumatologice, cea mai comună fiind poliartrita reumatoidă). Se asociază cu un infiltrat limfocitar şi plasmocitic la nivelul glandelor salivare, parotide şi lacrimale, determinând apariţia sindromului sicca. Totuşi, şi alte organe nonexocrine, precum rinichii, ficatul sau plămânii, pot fi afectate de acelaşi proces imunologic.

Afectarea renală se manifestă în principal prin nefropatie tubulointerstiţială cu infiltrare limfocitară interstiţială, atrofie tubulară şi fibroză. Altă formă de atingere renală, mai puţin comună, este reprezentată de o glomerulonefrită secundară complexelor imune circulante.

Manifestările clinice ale nefropatiei interstiţiale includ o creştere variabilă, în general uşoară, a creatininei serice, un sediment urinar relativ benign şi anomalii funcţionale tubulare, incluzând sindromul Fanconi, acidoza tubulară tip 1, diabetul insipid nefrogenic şi hipokaliemia.

Atingerea glomerulară este rară, fiind o complicaţie târzie în evoluţia sindromului Sjögren. Manifestările subiective sau obiective ale sindromului sicca preced întotdeauna apariţia glomerulonefritei, corelându-se cu o atingere mai generalizată a vaselor mici (manifestată ca purpură palpabilă sau alte atingeri vasculitice tegumentare). Când glomerulonefrita este prezentă, pacientul ar trebui evaluat pentru prezenţa crioglobulinemiei sau a lupusului eritematos sistemic. Glomerulonefrita membranoproliferativă şi cea membranoasă sunt formele histologice cele mai comune. Mecanismul fiziopatologic este incert, dar pare a avea legătură cu depunerea complexelor imune circulante.

10.3. AFECTAREA RENALĂ ÎN SCLERODERMIE

Sclerodermia (scleroza sistemică) este o afecțiune complexă, având ca manifestări principale fibroza extensivă, anumite modificări vasculare și prezența autoanticorpilor îndreptați împotriva unor antigene celulare diferite. Există două subgrupuri majore în clasificarea acceptată a sclerodermiei: sclerodermia cutanată limitată și sclerodermia cutanată difuză. În cea limitată fibroza este localizată în principal la nivelul mâinilor, brațelor și feței. Cea de-a doua formă reprezintă o afecțiune rapid progresivă ce atinge o suprafață tegumentară întinsă și compromite unul sau mai multe organe interne.

Afectarea renală este comună în sclerodermie, având prognosticul cel mai nefavorabil și determinând cea mai mare mortalitate, comparativ cu atingerea altor organe interne. Studii necroptice sugerează că 60-80% din pacienții cu formă cutanata difuză prezintă leziuni renale. Se poate manifesta ca boală cronică de rinichi cu progresie lentă sau prin criza renală sclerodermică.

Majoritatea pacienților prezintă o atingere moderată manifestată prin proteinurie, creșterea ușoară a creatininei serice și/sau hipertensiune. Anomaliile funcției renale în sclerodermie pot fi determinate și de o componentă funcțională apărută în contextul insuficienței cardiace, hipertensiunii pulmonare, stenozei arterelor renale, folosirii antiinflamatoarelor nesteroidiene și diureticelor sau hipovolemiei secundare atingerii tubului digestiv și malabsorbției.

Criza renală sclerodermică este o complicație timpurie a sclerodermiei, ce apare invariabil în primii cinci ani de la debutul afecțiunii. Etiologia ei nu este încă pe deplin înțeleasă, cele mai multe date sugerând o leziune endotelială vasculară ca factor declanșator. Alterarea imunității celulare și/sau umorale, cu activarea limfocitelor B și a celor T helper 2, creșterea producției de citokine (IL – 4, IL – 13 și IL – 17) și acumularea excesivă de colagen, pot contribui la apariția vasculopatiei. Evoluția histologică ulterioară este inițiată de creșterea rapidă a permeabilității endoteliale și edem intimal. Se produce contactul direct dintre țesutul conjunctiv subendotelial cu elementele sanguine circulante, activând cascada coagulării și determinând tromboză vasculară. Țesutul conjunctiv reacționează la această injurie prin stimularea proliferării fibroblastice și nonfibroblastice, manifestându-se ca o endarteropatie proliferativă (leziune "în foiță de ceapă"). Reducerea perfuziei renale ca rezultat al diminuării lumenului arterial duce la hiperplazia aparatului juxtaglomerular și creșterea secreției de renină, determinând hipertensiune accelerată și afectare renală progresivă.

Criza renală sclerodermică se caracterizează prin:

- Insuficiență renală acută, de obicei în absența unei afectări renale preexistente;
- Apariția bruscă a valorilor tensionale crescute, frecvent acompaniate de manifestări ale hipertensiunii maligne (retinopatie sau encefalopatie hipertensivă);
- Sediment urinar normal sau cu proteinurie minimă.

Alte manifestări asociate crizei renale sclerodermice reflectă atât vasculopatia subiacentă și hipertensiunea malignă, precum anemia hemolitică microangiopatică, insuficiența cardiacă și edemul pulmonar.

Au fost identificaţi anumiţi factori de risc pentru apariţia crizei renale, printre aceştia enumerându-se:

- Forma cutanată difuză, în special cea rapid progresivă;
- Folosirea prealabilă a terapiei cu glucocorticoizi, în special în doze crescute;
- Rasa neagră;
- Anumiţi autoanticorpi (anti – polimeraza ARN);
- Contractura articulaţiilor mari, anemie nou obiectivată, evenimente cardiovasculare noi şi pericardita.

Criza renală sclerodermică este o complicaţie majoră a sclerozei sistemice şi reprezintă o urgenţă medicală. Netratată poate progresa către boală cronică de rinichi stadiul terminal în aproximativ două luni şi spre deces într-un an. Baza terapiei este reprezentată de controlul prompt şi adecvat al tensiunii arteriale, îmbunătăţind şi stabilizând astfel funcţia renală. Clasa de antihipertensive recomandată în tratamentul crizei renale sclerodermice este reprezentată de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Trebuie precizat că, deşi există date contradictorii, aceştia se pot utiliza şi pentru prevenţia apariţiei crizei renale sclerodermice.

10.4. AFECTAREA RENALĂ ÎN CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

Ciroza biliară primitivă (CBP) este o boală hepatică colestatică cronică mediată imun. Această afecţiune este caracterizată de o distrugere non-supurativă a ductelor biliare interlobulare, acompaniată de creşterea concentraţiilor serice a Ig M şi de prezenţa anticorpilor antimitocondriali. Atingerile extrahepatice apar la până la 70% din pacienţii cu CBP.

Acidoza tubulară distală tip 1 reprezintă principala manifestare a afectării renale. Apare la aproximativ o treime din pacienţi, fiind de obicei fără semnificaţie clinică. Nefropatia tubulointerstiţială reprezintă o complicaţie rară, dar serioasă, a CBP. De asemenea, CBP se poate asocia şi cu afectare glomerulară, fiind citate cazuri de nefropatie membranoasă la pacienţii cu CBP.

10.5. AFECTAREA RENALĂ ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Bolile inflamatorii intestinale (BII) – boala Crohn (BC) şi colita ulcerativă (CU) – determină frecvent manifestări extraintestinale, mai comune fiind atingerea tegumentară, oculară, articulară, biliară sau renală. *Manifestările renale*, ce apar la 4-23% din pacienţii cu BII, nu sunt întotdeauna specifice şi, cum afectarea intestinală este preponderentă, deteriorarea funcţiei renale poate fi omisă.

Afectarea renală poate fi determinată atât de boala în sine, cât şi de tratamentul farmacologic folosit (vezi tabelul 1).

Tabelul 1.
Manifestările şi complicaţiile renale la pacienţii cu boală inflamatorie intestinală.

Manifestările renale în BII	Nefrolitiază Amiloidoză NTI GN
Complicaţii renale în BII	NTI secundară terapiei cu 5 – ASA Afectarea renală secundară ciclosporinei GN si Nefrită lupică secundară terapiei cu inhibitori de TNF-α

10.5.1. Nefrolitiaza

Incidenţa nefrolitiazei este mai mare la pacienţii cu BII, variind între 12-28%, în timp ce la populaţia generală este estimată la 5%. Câteva studii confirmă faptul că riscul de a dezvolta nefrolitiază este mai mare la cei cu BC comparativ cu CU. Litiaza renală se compune în principal din acid uric sau oxalat de calciu.

10.5.1.1. Acidul uric

Reducerea pH-ului urinar datorită episoadelor diareice şi pierderilor alcaline din scaun, precum şi diurezei reduse, cresc riscul de apariţie a litiazei urice prin supersaturatie urinii cu acid uric. Pe lânga creşterea aportului hidric (până la minim 3000 ml/zi), prevenţia litiazei se poate realiza şi prin alcalinizarea urinii (necesar un pH de 6-6,5) cu citrat de potasiu, în doze de 20-30 mEq de 2-3 ori/zi. Dacă eliminarea urinară de acid uric este crescută, se poate institui de asemenea şi restricţie proteică, precum şi tratament cu allopurinol.

10.5.1.2. Oxalatul de calciu

Formarea litiazei de oxalat de calciu este legată de creşterea excreţiei urinare de oxalat cauzată de creşterea absorbţiei intestinale, proces cunoscut ca *hiperoxalurie enterică* (HOE). HOE prezintă un mecanism fizipatologic complex:

- Primul mecanism este legat de malabsorbţia grăsimilor (ce poate apărea atât în contextul bolii, cât şi secundar rezecţiilor intestinale) ce determină creşterea legării calciului intraluminal. Acest lucru duce la scăderea cantităţii de calciu legat de oxalat şi astfel la creşterea absorbţiei de oxalat;
- Al doilea mecanism este legat de creşterea permeabilităţii colonice pentru oxalat datorită modificărilor de la nivelul joncţiunilor epiteliale strânse;
- Alte mecanisme implicate: colonizarea intestinului cu *Oxalobacter formigenes*, niveluri urinare scăzute de substanţe antilitogenice (ex. magneziu, citrat), nutriţie parenterală prelungită.

Trebuie reţinut că hiperoxaluria, pe lângă riscul crescut de apariţie a litiazei, determină şi un efect toxic direct asupra celulelor epiteliale renale. De asemenea,

depunerea la nivelul parenchimului renal a oxalatului poate cauza nefropatie interstiţială şi nefrocalcinoză.

Pentru prevenţia litiazei, pacienţii cu BII trebuie să evite stările de deshidratare şi să urmeze o dietă săracă în oxalaţi. Alte măsuri ce pot fi utilizate includ reducerea aportului alimentar de grăsimi şi creşterea celui de calciu. Administrarea orală de colestiramină şi piridoxină pot fi de ajutor.

10.5.2. Amiloidoza

Amiloidoza secundară (tip AA) este o complicaţie rară, dar serioasă, a BII. Amiloidoza renală este cea mai severă forma de amiloidoză secundară BII, deoarece duce rapid la boală cronică de rinichi terminală. Incidenţa ei variază între 0,3-10,9% la pacienţii cu BC şi 0-0,7% la cei cu UC.

Amiloidoza renală se poate prezenta atât ca sindrom nefrotic, cât şi ca insuficienţă renală, în funcţie de distribuţia patogenică a depozitelor de amiloid. Depozitele glomerulare determină apariţia sindromului nefrotic, în timp ce depunerea amiloidului predominant la nivel interstiţial determină insuficienţă renală, în absenţa unei proteinurii semnificative.

La acest moment existenţa unei forme de tratament efective pentru amiloidoza secundară BII este discutabilă. S-au folosit cu rezultate controversate rezecţia intestinală, tratamentul cu colchicină, corticosteroizi şi alţi agenţi imunosupresori (azatioprină, metotrexat şi ciclosporină). Totuşi, studii mai recente au sugerat o eficienţă crescută a inhibitorilor de TNF-α (în special infliximab-ul) în tratamentul acestei afecţiuni.

10.5.3. Nefropatia tubulointerstiţială

Deşi este preponderent secundară terapiei cu acidul 5 aminosalicilic, s-a dovedit recent că nefropatia tubulointerstiţială poate apărea şi independent de terapia nefrotoxică folosită în BII. Diferite studii au demonstrat o corelaţie clară între activitatea BII şi leziunile tubulointerstiţiale. Diferite proteine au fost folosite ca markeri de afectare tubulointerstiţială (alfa-1-microglobulina, N-acetil-β-D-aminoglicozidaza, beta-2-microglobulina şi cistatin C). Aceste proteine trec prin membrana glomerulară, fiind reabsorbite la nivel tubular. Nivelurile lor urinare crescute indică o reabsorbţie urinară redusă, putând fi utilizate deci ca markeri sensibili de leziune tubulointerstiţială.

10.5.4. Glomerulonefrita

Glomerulonefrita a fost recent identificată ca posibilă manifestare extraintestinală în BII. Raritatea sa însă dă naştere la numeroase întrebări legate de mecanismul fiziopatologic de apariţie. S-au descris în literatură numeroase forme de afectare glomerulară: nefropatie cu Ig A, nefropatie cu Ig M, nefropatia cu leziuni minime,

glomerulonefrita membranoasă, glomerulonefrita cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară, glomerulonefrită membranoproliferativă, glomerulonefrită focală şi segmentară şi glomerulonefrita rapid progresivă.

Prin tratamentul adecvat al BII se obţine în majoritatea cazurilor şi remisiunea afectării glomerulare.

10.6. AFECTAREA RENALĂ ÎN SICLEMIE

Fenomenele vaso-ocluzive şi hemoliza sunt caracteristicile siclemiei, boală ereditară secundară formării de hemoglobină S (HbS). Este o afecţiune cronică marcată de evenimente acute ce scurtează durata vieţii. Manifestările clinice principale sunt reprezentate de episoade acute de durere intensă la nivelul pieptului, spatelui, abdomenului şi extremităţilor. Numeroase organe pot fi implicate simultan, iar afectarea simetrică a extremităţilor este comună. Aceste episoade pot dura câteva zile sau chiar săptămâni.

Afectarea renală este obişnuită. Evenimentul principal este reprezentat de *ocluzia capilarelor vasa recta în medulara renală.* Zona medulară normală joacă un rol important în acest proces, deoarece are o presiune a oxigenului scăzută şi o osmolalitate ridicată (deshidratând astfel hematiile, crescând consecutiv concentraţia HbS). Dintre manifestările siclemiei la nivel renal menţionăm:

- Proteinuria şi hipertensiunea;
- Hematurie nedureroasă secundară infarctelor papilare;
- Infarcte renale, necroză papilară şi colică renală;
- Diabet insipid nefrogenic ce poate determina la poliurie;
- Glomeruloscleroză focală şi segmentară ce poate conduce către boală cronică de rinichi;
- Cancer renal medular.

10.7. AFECTAREA RENALĂ ÎN BOLILE TIROIDIENE

Hormonii tiroidieni (HT) sunt necesari pentru dezvoltarea rinichilor şi menţinerea homeostaziei hidroelectrolitice. Pe de altă parte, rinichii sunt implicaţi în metabolismul şi eliminarea HT.

10.7.1. Efectele disfuncţiei tiroidiene asupra rinichiului

Disfuncţia tiroidiană determină modificări importante asupra funcţiei renale (vezi tabelul 2). Atât hipotiroidismul, cât şi hipertiroidismul, influenţează debitul sanguin renal, rata de filtrare glomerulară, funcţia tubulară, homeostazia electrolitică, funcţiile pompelor ionice şi structura renală.

Tabelul 2. Efectele disfuncţiei tiroidiene asupra rinichiului.

Hipotiroidism	Tireotoxicoză
Creşterea creatininei serice	Reducerea creatininei serice
Reducerea filtrării glomerulare	Creşterea filtrării glomerulare
Reducerea debitului plasmatic renal	Creşterea debitului plasmatic renal
Reducerea reabsorbţiei sodiului	Creşterea reabsorbţiei tubulare
Reducerea capacităţii renale de a dilua urina	Rezistenţă la administrarea de rhEPO
Hiponatremia	

10.7.1.1. Hipotiroidismul

Cele mai comune tulburări renale asociate hipotiroidismului sunt: creşterea nivelurilor creatininei serice, reducerea ratei de filtrare glomerulară şi a fluxului plasmatic renal, afectarea capacităţii de excreţie a apei libere şi hiponatremia. Aceste manifestări pot fi absente la pacienţii cu hipotiroidism central datorită faptului că acest tip de hipofuncţie tiroidiană este frecvent însoţită de alte deficite hormonale pituitare ce pot afecta direct sau indirect funcţia renală.

Disfuncţia renală asociată hipotiroidismului pare a fi legată mai mult de reducerea nivelurilor hormonilor tiroidieni decât de autoimunitatea tiroidiană. Printre mecanismele incriminate sunt efectele directe ale HT asupra sistemului cardiovascular (creşterea rezistenţei periferice şi reducerea contractilităţii miocardice şi a debitului cardiac) şi metabolismului (hiperlipidemia), precum şi efectele indirecte prin mediatori paracrini sau endocrini, precum factorul de creştere insulin-like tip 1 şi factorul de creştere vascular endotelial.

10.7.1.2. Tireotoxicoza

Tireotoxicoza este caracterizată prin creşterea fluxului plasmatic renal şi a ratei de filtrare glomerulară, având ca rezultat reducerea creatininei serice. Aceste modificări (ca şi cele asociate hipotiroidismului) se normalizează prin controlul funcţiei tiroidiene cu un tratament adecvat.

10.7.2. Afectarea renală asociată disfuncţiei tiroidiene

10.7.2.1. Afectarea glomerulară

Atât hipotiroidismul, cât şi hipertiroidismul, se pot asocia cu diferite forme de glomerulonefrită. Cea mai frecventă formă este cea reprezentată de glomerulonefrita membranoasă asociată cu sindrom nefrotic. Disfuncţia tiroidiană este asociată de asemenea şi nefropatiei cu IgA, glomerulonefritei mezangiocapilare, membranoproliferative sau celei cu leziuni minime.

Câteva mecanisme sunt implicate în această asociere, cel mai important fiind reprezentat de activarea imună din afectarea tiroidiană ce poate induce formarea de complexe imune şi atingere renală secundară. Până la aproximativ un sfert din pacienţii cu afectare tiroidiană prezintă complexe imune circulante la niveluri serice crescute.

10.7.2.2. Afectarea tubulointerstițială

Deşi mai puțin frecventă decât atingerea glomerulară, afectarea tubulară sau tubulointerstițială se poate asocia cu tulburări ale funcției tiroidiene. Cazuri izolate de hipertiroidism au fost raportate la pacienții cu nefropatia tubulointerstițială şi uveita, un sindrom autolimitant de etiologie necunoscută ce răspunde adecvat la corticoterapie.

10.8. AFECTAREA RENALĂ ÎN SARCOIDOZĂ

Sarcoidoza reprezintă o afecțiune sistemică cu etiologie necunoscută caracterizată anatomopatologic prin prezența de granuloame fără cazeificare la nivelul organelor afectate. Severitatea şi diversitatea manifestărilor clinice depind de extinderea leziunilor granulomatoase şi de numărul organelor afectate. Ca o regulă, este o boală cu debut insidios, cu o evoluție cronică marcată de remisiuni şi exacerbări episodice.

Principalele ținte ale sarcoidozei sunt plămânii şi ganglionii toracici. Mai poate afecta pielea, ochii, aparatul gastrointestinal, atingerea renală fiind citată în 1-20% din cazuri (vezi tabelul 3).

Tabelul 3. Afectarea renală în sarcoidoză.

Afectarea renală	Pacienți, %
Afectarea metabolismului calcic	
Hipercalciurie	50-60
Hipercalcemie	10-20
Nefrolitiaza	≈ 10
Nefrocalcinoza	5-10
Nefropatia tubulointerstițială	
Granulomatoasă	15-40
Fibroasă	10-20
Glomerulonefrita	Rară
Membranoasă, cu Ig A, cu leziuni minime, proliferativă	
GSFS	
Arterita	Rară
Angeita granulomatoasă	
Nefropatia obstructivă	Rară
Limfadenopatie retroperitoneală	
Fibroza retroperitoneală	

10.8.1. Afectarea metabolismului calcic

Reprezintă principala manifestare renală a sarcoidozei. Apare ca rezultat al creşterii sintezei de 1,25 dihidroxivitamina D de către macrofagele din leziunile granulomatoase (ce produc în exces enzima 1 alfa – hidroxilaza în absența unui feedback inhibitor).

Are loc creşterea absorbţiei de calciu intestinal ce duce la hipercalciuria ce poate fi detectată la peste jumătate din pacienţi. Hipercalcemia este mai rară, depinzând de apariţia disfuncţiei renale cu scăderea capacităţii de excreţie a calciului.

La majoritatea pacienţilor calciuria poate rămâne asimptomatică, principalele forme de manifestare fiind incapacitatea de concentrare a urinii şi poliuria, prin reducerea răspunsului la ADH. Nefrolitiaza şi nefrocalcinoza, principala cauză de boală cronică de rinichi în sarcoidoză, sunt mai rare.

Tratamentul are ca scop scăderea absorbţiei intestinale de calciu şi a sintezei de calcitriol:

- Reducerea ingestiei de calciu (< 400 mg/zi);
- Reducerea ingestiei de oxalat (previne nefrolitiaza);
- Eliminarea suplimentelor de vitamina D şi evitarea expunerii la soare;
- Medicamentos: glucocorticoizi în doze mici (10-30 mg prednison/zi); bifosfonaţii (pamidronat); antimalaricele de sinteză (cloroquina, hidroxicloroquina); ketoconazolul.

10.8.2. Nefropatia tubulointerstiţială

Este o manifestare frecventă în sarcoidoză. Biopsia renală obiectivează *glomeruli* normali, *infiltrare interstiţială* în principal cu celule mononucleare, *granuloame fără cazeificare* în interstiţiu, *leziuni tubulare* şi, în afectarea cronică, *fibroză interstiţială*. Majoritatea pacienţilor prezintă dovada clară a bolii difuze active, în absenţa sarcoidozei extrarenale trebuind căutată altă etiologie pentru leziunile granulomatoase renale (granulomatoza Wegener, tuberculoza, lepra, nefropatiile tubulointerstiţiale imunoalergice medicamentoase).

Manifestările urinare ale nefropatiei interstiţiale granulomatoase sunt relativ nespecifice (nefropatie tubulointerstiţială). Analiza urinii relevă piurie sterilă, proteinurie uşoară, scăderea capacităţii de concentrare şi acidifiere a urinii, sindrom Fanconi sau Bartter etc.

Tratamentul constă în corticoterapie (până la 1 mg/kgc/zi), răspunsul fiind frecvent incomplet datorită afectării îndelungate cu leziuni renale ireversibile. Recăderile sunt frecvente la reducerea dozelor de prednison.

10.8.3. Glomerulonefrita

Afectarea glomerulară în sarcoidoză este rară. A fost descrisă o varietate de leziuni, în cazuri izolate: membranoasă (cea mai frecventă), cu leziuni minime, nefropatia cu IgA, membranoproliferativă, GSFS etc. Mecanismul de apariţie este necunoscut. Prezenţa proteinurie masive şi a cilindrilor hematici o diferenţiază de nefropatia tubulointerstiţială.

Administrarea corticoterapiei ameliorează funcţia renală. La acest moment nu există un consens dacă terapia trebuie adaptată formei histopatologice sau se poate restricţiona numai la glucocorticoizi.

10.8.4. Angeita

Sarcoidoza poate determina o vasculită atât a vaselor mari, cât şi a celor medii sau mici, atingerea vaselor renale fiind rară. Afectarea vasculară poate surveni prin infiltrarea granulomatoasă a vasului sau prin dezvoltarea granuloamelor în peretele vasului. Se poate asocia cu poliangeită microscopică.

Din punct de vedere clinic se remarcă apariţia hipertensiunii arteriale. Experienţa terapeutică a vasculitei renale în sarcoidoză este limitată, recomandându-se glucocorticoizi (prednison 40-60 mg/zi).

10.8.5. Nefropatia obstructivă

Atingerea ganglionilor retroperitoneali, fibroza retroperitoneală, litiaza renală şi afectarea granulomatoasă ureterală pot produce ocazional obstrucţie ureterală la pacienţii cu sarcoidoză.

În afectarea retroperitoneală se poate tenta corticoterapia, până la obţinerea unui răspuns clinic putând fi necesară decompresia urologică sau hemodializa.

10.9. AFECTAREA RENALĂ ÎN ONCOLOGIE

O multitudine de forme de afectare renală si tulburări electrolitice pot fi asociate malignităţii sau tratamentului administrat (chimio sau radioterapie).

10.9.1. Obstrucţia tractului urinar

Obstrucţia ureterală poate fi indusă de numeroase malignităţi, cele mai comune fiind în sfera digestivă, urologică sau ginecologică. Este necesară decompresia urinară.

Obstrucţia poate apărea şi la nivelul tubilor renali. Apare în mod frecvent în contextul nefropatiei cu acid uric sau rinichiului mielomatos, putând fi secundară şi terapiei cu metotrexat.

10.9.2. Afecţiuni glomerulare

O multitudine de glomerulopatii au fost asociate cu malignitatea, cele mai frecvente fiind nefropatia membranoasă şi cea cu leziuni minime, glomeruloscleroza focală şi segmentară, glomerulonefrita rapid progresivă şi amiloidoza (a se vedea şi capitolul *„Nefropatii glomerulare"*). Tratamentul eficace al tumorii duce de obicei la remiterea sindromului glomerular.

Sindromul nefrotic se poate asocia şi terapiei administrate (mitomicină C, gemcitabină, interferon).

10.9.3. Microangiopatie trombotică

Atât sindromul hemolitic-uremic (SHU), cât şi purpura trombotică trombocitopenică (PTT) pot apărea la pacienţii oncologici. Această patologie trebuie suspectată la un pacient ce prezintă triada: insuficienţă renală acută, trombocitopenie şi anemie hemolitică microangiopatică. Se pot asocia febra şi deficite focale neurologice.

Poate fi secundară unui adenocarcinom secretant de mucină (la nivel gastric, pancreatic sau prostatic), sau mai frecvent chimioterapiei (mitomicină, bleomicină, cisplatină, gemcitabină etc.).

10.9.4. Nefropatie tubulointerstiţială

Pe lângă cauzele de obstrucţie intratubulară descrise, există şi alte afectări tubulointerstiţiale apărute în contextul malignităţii. Fiecare dintre acestea se poate prezenta ca insuficienţă renală acută sau cronică asociate unui sediment urinar relativ benign.

Pot fi astfel secundare:

- hipercalcemiei – prin rezorbţie osoasă în contextul metastazelor osoase sau factorilor umorali secretaţi de tumoră;
- medicamentaţiei utilizate – manifestare frecventă în contextul diferitelor scheme chimioterapeutice actuale;
- infiltraţiei tumorale directe.

10.9.5. Insuficienţă renală funcţională

Hipovolemia efectivă ce conduce la scăderea perfuziei renale şi creşterea creatininei serice poate avea loc datorită unor mecanisme variate (vărsături şi diaree indusă de chimioterapie, sindrom hepatorenal secundar metastazelor hepatice etc.).

10.10. SINDROMUL ANTICORPILOR ANTIFOSFOLIPIDICI (SAPL)

10.10.1. Definiţie

Boală autoimună, caracterizată prin prezenţa de *Ac antifosfolipidici* (APL), asociată cu *complicaţii trombotice sau/şi obstetricale.*
Este cauza cea mai frecventă de trombofilie *dobândită.*
Survine la tineri (20-40 ani).
SAPL poate fi *primar* sau *secundar.* Formele secundare se asociază cel mai frecvent cu *LES* (50%), poliartrita reumatoidă (25%), mai rar cu alte boli autoimune.
APL, de regulă fără complicaţii trombotice, pot fi întâlniţi în numeroase circumstanţe:

- Boli autoimune (în afară de LES): sclerodermie, sdr. Sjögren, sdr. Sharp, boala Horton, miastenie, tiroidită, trombocitopenie autoimună;

- Infecții: virale (HIV, VHA, VHB, VHC, EBV, parvovirus B19), bacteriene (boala Lyme, sifilis, tuberculoză, salmonelle, ricketsii), parazitare (malarie);
- Medicamente: procainamida, fenotiazine, chinidina, hidralazina, beta-blocante, estro-progestative, interferon;
- Hemopatii maligne sau tumori solide;
- Altele: BCR, ciroză, sarcoidoză.

10.10.2. Fiziopatologie

APL nu interacționează direct cu fosfolipide, ci cu anumite proteine plasmatice, ce se fixează pe fosfolipide anionice, precum cardiolipina sau fosfatidilserina. Dintre proteinele-țintă ale APL face parte, în primul rând, *beta 2 glicoproteina I (beta2 GP I)*, o proteină serică formată din 5 domenii structurale, cu rol fiziologic de anticoagulant slab. APL se pot lega de diverși epitopi ai beta2 GP I, dar se pare că numai Ac ce au specificitate pentru un anumit epitop al domeniului 1 se asociază cu manifestări clinice (tromboze). Alte proteine-țintă sunt: protrombina, proteina C, proteina S și anexina V.

Uneori, APL pot determina *prelungirea timpului de coagulare in vitro*, probabil prin inhibarea formării protrombinazei (un complex constituit din factorii Va, Xa și protrombina, pe un suport fosfolipidic), care este, la rândul său, necesară generării trombinei. Acest efect, numit "*anticoagulant lupic*", este caracteristic unor Ac anti-beta 2 GP I și anti-protrombină.

APL pot fi evidențiați fie *direct*, printr-un test ELISA ce folosește ca substrat cardiolipina ("*Ac anticardiolipinici*") *sau/și indirect*, prin alungirea timpului de coagulare dependent de fosfolipide (efectul de "*anticoagulant lupic*") (vezi mai jos "*Depistarea APL*"). În prezența APL, ambele tipuri de teste pot fi pozitive sau numai unul dintre ele.

Cum se explică *trombozele vasculare* asociate APL? Au fost incriminate mai multe mecanisme:

- activarea monocitelor, a plachetelor și a celulelor endoteliale (ca urmare a reacției APL cu Ag membranare ale acestor celule);
- blocarea căii anticoagulante a proteinei C;
- inhibarea fibrinolizei;
- creșterea generării trombinei.

Complicațiile obstetricale (avorturi, nașteri premature) pot fi consecința infarctelor placentare, dar și unor mecanisme non-trombotice, precum inhibarea proliferării trofoblastice sau activarea complementului pe calea clasică de către APL.

10.10.3. Manifestări clinice:

Tromboze venoase. Mai frecvente decât cele arteriale. Pot interesa orice teritorii, inclusiv neobișnuite: vene cave, vene renale, suprarenale, mezenterice, portă, suprahepatice, pulmonare, retiniene etc.

Tromboze arteriale. Pot avea orice localizare, dar mai frecvent cerebrale (carotidian > vertebro-bazilar).

Complicații obstetricale. Avorturi repetate, cu făt morfologic normal (aproximativ 15% din cazurile cu avorturi spontane repetate întâlnite în serviciile de obstetrică se datorează SAPL.).

Manifestări hematologice: anemie hemolitică, trombocitopenie autoimună.

Manifestări cardiace: îngroşări valvulare, endocardită Libman-Sachs (sterilă), cu sau fără complicații embolice.

Manifestări neurologice non-trombotice: coree, surditate, tulburări cognitive, mielită transversă, ischemie multifocală (ce mimează scleroza multiplă).

Manifestări cutanate: livedo reticularis, ulcere şi necroze cutanate.

Sterilitate (ce s-ar datora unei specificități anti-spermatozoid, anti-ovul sau anti-uter a APL).

Ateroscleroză accelerată. APL reacționează cu LDL oxidate, formând complexe imune, care sunt mai rapid fagocitate de macrofagele din peretele vascular. Acestea se transformă în celule spumoase, care vor contribui la constituirea striurilor lipidice şi, în fine, la dezvoltarea plăcilor de aterom. Manifestările aterosclerozei pot surveni în absența hiperlipidemiei şi la vârste tinere. Alte complicații sunt atero-embolismul şi trombozele repetate ale stent-urilor vasculare.

SAPL fulminant se întâlneşte, din fericire, foarte rar. Este un sindrom de insuficiență multiorganică datorată unei microangiopatii trombotice, care interesează cel mai frecvent rinichiul, plămânul, SNC şi pielea. Are o evoluție severă, cu deces în peste 50% din cazuri, în câteva zile sau săptămâni.

Tabelul 4. Manifestări trombotice în SAPL.

- *Membre*: Tromboză venoasă profundă/ superficială, ischemie acută periferică, arterită digitală, gangrenă.
- *SNC*: AIT, infarct cerebral, encefalopatie ischemică acută, demență vasculară multi-infarct, sdr. Sneddon (= leuco-encefalopatie multifocală + livedo reticularis), tromboză arterială/arteriolară retiniană.
- *Cord*: ischemie miocardică, infarct, trombi murali.
- *Pulmon*: boală trombo-embolică, HTAP, hemoragii alveolare difuze.
- *Vene cave*: sindrom de VCS sau VCI.
- *Aorta şi ramurile sale*: sindrom de arc aortic, claudicații ale membrelor, gangrene.
- *Mezenter*: angor, infarct mezenteric.
- *Rinichi*: tromboză de arteră/venă renală, infarct renal, HTA renovasculară, microangiopatie trombotică.
- *Ficat*: tromboză de venă portă sau arteră hepatică, HTP, infarct hepatic, sdr. Budd-Chiari.
- *Suprarenale*: tromboză de venă SR, hemoragie SR, boala Addison.
- *Placenta*: tromboză arterială, venoasă sau capilară, avorturi embrionare sau preembrionare repetate, moarte fetală, eclampsie, ischemie placentară, prematuritate.

10.10.4. Depistarea APL:

- *Serologie luetică disociată*: VDRL +, TPHA –;
- *Ac anti-cardiolipinici*, de tip IgG sau IgM, evidențiați prin *ELISA*, în prezența beta2 GP I, confirmați prin 2 determinări la interval de > 6 săptămâni. Se consideră semnificativi la un titru > 20 UGPL sau > 20 UMPL. Există și teste ELISA specifice pentru depistarea Ac anti-beta2 GP I și a Ac anti-protrombină;
- *Ac anti-protrombinază* („*anticoagulant lupic*") la 2 determinări la interval de > 6 săptămâni, depistați prin: 1. *alungirea TC dependent de fosfolipide*, 2. absența corectării prin adăugare de plasmă normală, 3. corectare prin adaus de fosfolipide în exces, 4. excluderea altui factor inhibitor, ca anti-VIII sau heparina. Testele de coagulare cele mai folosite sunt: timpul de tromboplastină parțială activată (APTT) ce utilizează tromboplastină parțială sensibilă la anticoagulant lupic, timpul de diluție Russell cu venin de viperă (DRVVT) și timpul de coagulare cu kaolin (KCT). Se recomandă utilizarea a două teste diferite. Prezența anticoagulantului lupic se corelează cu un risc de tromboză mai mare decât Ac anticardiolipinici.

10.10.5. Criterii de diagnostic (*Sapporo*, 1998):

10.10.5.1. Criterii clinice:

- *Tromboze vasculare*: arteriale, venoase sau ale vaselor mici, la nivelul oricărui organ sau țesut;
- *Complicații obstetricale*: unul sau mai multe avorturi, cu făt morfologic normal, ≥ 10 săptămâni de sarcină, *sau* una sau mai multe nașteri premature, cu nou-născut morfologic normal, ≤ 34 săptămâni de sarcină, din cauza unei preeclampsii severe sau a unei eclampsii, *sau* trei sau mai multe avorturi spontane consecutive, < 10 săptămâni de sarcină.

10.10.5.2. Criterii de laborator:

- *Ac anti cardiolipinici*
- *Ac anti-protrombinază ("anticoagulant lupic")*
  (vezi mai sus "*Depistarea APL*")

Diagnosticul SAPL necesită cel puțin 1 criteriu clinic + 1 criteriu de laborator.

10.10.6. Tratamentul SAPL

Se bazează pe *medicația anticoagulantă*. În cazuri excepționale (de exemplu, în SAPL fulminant) se indică, suplimentar, imunosupresoare. Transplantul de măduvă autologă a fost încercat cu succes în cazuri refractare de LES cu SAPL secundar. Noi terapii promițătoare, care însă nu au intrat în practica curentă, sunt hidroxiclorochina și rituximab.

Trombozele venoase se tratează iniţial cu heparină I.V. sau heparine fracţionate S.C., apoi cu antivitamine K (AVK) P.O., urmărind menţinerea *INR între 2 şi 3*. În cazul unei tromboze grave, este recomandabilă o anticoagulare mai intensă, cu INR-ţintă între 3 şi 4 (deşi aceasta creşte riscul hemoragic). *Durata optimă a tratamentului nu se cunoaşte*. Decizia stopării AVK la un moment dat sau a continuării sale pe termen nelimitat (toată viaţa) va fi individualizată, ţinând seama, pe de o parte, de severitatea şi localizarea trombozei iniţiale, precum şi de asocierea altor factori protrombotici, şi, pe de altă parte, de riscul hemoragic asociat medicaţiei.

Trombozele arteriale cerebrale au un risc de recurenţă variabil. În cazurile cu risc înalt (de exemplu: anticoagulant lupic, Ac anticardiolipinici în titru mare, factori de risc asociaţi, accidente trombotice repetate), se recomandă *AVK* pe termen lung. În funcţie de gradul de risc estimat, INR-ţintă va fi desemnat între 2 şi 3 sau între 3 şi 4. În cazurile cu risc redus (de pildă, Ac anticardiolipinici în titru mic, fără alţi factori de risc), *aspirina* este o alternativă rezonabilă. Pentru trombozele extra-cerebrale, conduita profilactică nu este clară, dar AVK sunt adesea justificate, în funcţie de severitatea şi localizarea trombozei.

Pentru prevenirea *complicaţiilor sarcinii* la pacientele cu SAPL şi antecedente obstetricale, se recomandă aspirină 75-100 mg/zi în asociere cu heparină fracţionată în doză preventivă, imediat după confirmarea ecografică a unei sarcini intrauterine. (AVK sunt contraindicate, având risc teratogen!). Aspirina se întrerupe la începutul săptămânii 36, iar heparina se continuă până la 6 săptămâni după naştere. Deşi aceasta este conduita standard, studii mai noi nu au demonstrat superioritatea combinaţiei aspirină + heparină faţă de aspirina singură sau chiar faţă de placebo! La gravidele cu SAPL şi antecedente trombotice, dar fără antecedente obstetricale, se recomandă doar heparină pe parcursul sarcinii şi AVK post-partum. Se impune supravegherea sarcinii, prin echografie fetală şi echografie-doppler a arterelor uterine şi ombilicală.

Tratamentul *trombocitopeniei* asociate SAPL este similar cu cel al purpurei trombocitopenice idiopatice, bazat pe imunosupresoare şi splenectomie.

Tratamentul *SAPL fulminant* include: tratarea factorilor precipitanţi (infecţii, puseu de LES), anticoagulante, imunosupresoare (corticosteroizi în doze mari), eventual plasmafereză sau Ig I.V.

10.10.7. Afectarea renală în SAPL

Survine rar (< 3% din cazuri). Manifestările renale în cadrul SAPL rezultă ca urmare a unor tromboze, ce pot apare la orice nivel al vascularizaţiei renale: trunchiul şi ramurile arterei renale, arterele intraparenchimatoase, arteriole, capilare glomerulare, vene renale. Spectrul acestor manifestări cuprinde: stenoza arterei renale, HTA malignă, infarcte renale, tromboza venei renale, MAT, tromboza grefonului renal. Recent, au fost raportate complicaţii renale non-trombotice, precum glomerulonefrite.

Stenoza arterei renale (SAR) poate fi consecinţa trombozei sau, mai rar, a aterosclerozei arterei renale. Se asociază cu HTA renovasculară, uneori malignă. Un studiu a arătat că tratamentul anticoagulant, cu menţinerea INR între 3 şi 4

ameliorează controlul TA, stabilizează sau îmbunătăţeşte funcţia renală şi, uneori, poate duce chiar la reversibilitatea stenozei. Aceste beneficii nu au fost obţinute în cazul în care INR-ţintă a fost 2-3.

Hipertensiunea arterială poate fi consecinţa leziunilor vasculare renale, de la SAR la MAT. Ea poate fi adesea severă, rezistentă la tratament, sau chiar malignă. Tratamentul cuprinde, pe lângă medicaţia antihipertensivă, administrarea de AVK, în cazurile cu leziuni trombotice documentate.

Microangiopatia trombotică este leziunea vasculară intrarenală cea mai caracteristică. Se manifestă prin HTA, proteinurie şi insuficienţă renală. Proteinuria este de obicei moderată, dar poate fi şi de nivel nefrotic. Spre deosebire de SHU/PTT, în MAT din SAPL lipsesc anemia hemolitică microangiopatică, schizocitele şi trombocitopenia severă. Examenul histologic evidenţiază leziuni de MAT la nivelul vaselor intrarenale, inclusiv al capilarelor glomerulare. Prognosticul este variabil, dar BCR terminală survine rar.

Glomerulonefrite asociate SAPL au fost raportate sporadic, de diferite tipuri: nefropatie membranoasă, GSFS, leziuni minime, GN mezangială cu C_3 sau GN crescentică.

Tromboza venei renale se manifestă, de obicei, prin apariţia bruscă a unui SN.

Transplantul renal la pacienţii cu SAPL se asociază cu un risc crescut de tromboză vasculară şi de pierdere a grefonului renal, precum şi de complicaţii trombotice sistemice. Aceste riscuri rămân semnificative chiar şi în cazurile tratate cu AVK.

La pacienţii cu *LES*, nefropatie lupică şi SAPL secundar, leziuni histologice renale de MAT pot fi evidenţiate la 2/3 din cazuri. La aceşti pacienţi, apar mai frecvent crescents, necroze şi scleroză glomerulară, iar prognosticul funcţional renal este mai nefavorabil decât la pacienţii cu LES fără SAPL. Diferenţierea glomerulonefritei lupice prin complexe imune de glomerulopatia trombotică asociată SAPL este crucială, deoarece tratamentul este diferit: imunosupresoare în primul caz, anticoagulante în al doilea caz. Desigur, această diferenţiere nu este posibilă decât prin biopsie renală.

Bibliografie selectivă

- Batal I., Domsic R. T., Medsger T. A. Jr. et al. Scleroderma Renal Crisis: A Pathology Perspective. *Int J Clin Rheumtol*. 2010: 1-7.
- Berden J. H. M., Assmann K. J. M. Renal involvement in collagen vascular diseases and dysproteinemias, in Schrier RW: Atlas of Diseases of the Kidney (1st edition). Wiley-Blackwell, 1999.
- Bertolaccini M. L., Khamashta M. A., Hughes G. R. V. Diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1(1):40-46.
- D'Cruz D. P. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14:45-48.
- Eknoyan G. Renal involvement in sarcoidosis, in Schrier RW: Atlas of Diseases of the Kidney (1st edition). Wiley-Blackwell. 1999.

- Gabrielli A., Avvedimento E., Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003.
- Iglesias P., Diez J. J. Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology* (2009);160; 503-515.
- Komatsuda A., Wakui H., Ohtani H. et al. Tubulointerstitial nephritis and renal tubular acidosis of different types are rare but important complications of primary biliary cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25(11): 3575-3579.
- Lim W., Crowther M. A., Eikelboom J. W. Management of antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 2006; 295:1050-1057.
- Oikonomou K., Kapsoritakis A., Eleftheriadis T., et al. Renal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010
- Robertson B., Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 2006; 20:201-212.
- Skopouli F. N. Kindey injury in Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16; [Suppl 6]: 63-64.
- Steinberg M. H. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (13); 1021-1030.
- Traub Y. M., Shapiro A. P., Rodnan G. P. et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine* (Baltimore) 1983; 62:335.
- Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome and the kidneys. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35:360-367.

CAPITOLUL 11

MICROANGIOPATIILE TROMBOTICE

Sindromul de *microangiopatie trombotică (MAT)* se defineşte histologic prin prezenţa de *trombi în vasele mici (artere mici, arteriole şi capilare)* de la nivelul diverselor ţesuturi şi organe. Clinic, se manifestă prin *trombocitopenie periferică, anemie hemolitică mecanică* şi multiple *afectări viscerale*, în special *renală* şi *cerebrală.*

Există două forme clasice de MAT: *purpura trombocitopenică trombotică (PTT)* şi *sindromul hemolitic şi uremic (SHU).* În afara acestora, sindroame de MAT se pot întâlni şi în alte situaţii, precum: criza renală sclerodermică, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, sindromul anticorpilor antifosfolipidici (SAPL), tumori maligne cu metastaze, medicamente (mitomicina, ciclosporina), grefa de celule-suşă hematopoietice, infecţia cu HIV, sindromul HELLP (la femeia gravidă sau post-partum), HTA malignă, unele forme de CIVD, rejetul acut vascular al transplantului renal, hemangioame gigante şi hemangio-endotelioame.

Mecanismul fiziopatologic comun tuturor formelor de MAT este *lezarea endoteliului vascular.* Leziunile endoteliale induc *aderarea şi agregarea plachetară*, cu formarea de trombi plachetari ocluzivi în microcirculaţie. În plus, în PTT şi în SHU se asociază îngroşarea peretelui vascular, cu tumefierea endoteliului şi detaşarea celulelor endoteliale de pe membrana bazală. Rezultă *trombocitopenie de consum, anemie hemolitică mecanică* (prin liza hematiilor în reţeaua de trombi din microcirculaţie) şi *leziuni viscerale ischemice.*

Având în vedere manifestările foarte similare, unii autori consideră că PTT şi SHU ar trebui să fie privite ca o entitate unică, dar, pe de altă parte, mecanismele lor patogenice sunt diferite.

11.1. PURPURA TROMBOCITOPENICĂ TROMBOTICĂ

A fost descrisă pentru prima dată de Moschowitz, în 1924. Este o formă foarte gravă de MAT, care se poate asocia cu multiple insuficienţe de organe. Poate fi *congenitală* sau, mult mai frecvent, *dobândită.* Din punct de vedere evolutiv, PTT se clasifică în: *sporadică* (episod unic, urmat de vindecare), *recidivantă* (cu recăderi frecvente şi regulate) şi *intermitentă* (recăderi neregulate).

11.1.1. Fiziopatologie

Deficitul proteazei ADAMTS 13 a factorului von Willebrand este implicat în cel puțin 80% din cazurile de PTT. Factorul von Willebrand (FvW) este o *glicoproteină multimerică*, sintetizată de megakariocite şi de celulele endoteliale, ce are ca funcție principală declanşarea formării trombusului plachetar. Odată eliberați în plasmă, megamultimerii FvW (MMW) se leagă de glicoproteina Ibα şi de complexul glicoproteic IIb/IIIa, pentru a induce agregarea plachetelor. Ulterior, MMW sunt clivați în multimeri şi monomeri cu greutate moleculară mică, sub acțiunea unei metaloproteaze, sintetizate în principal de ficat: *ADAMTS 13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with ThromboSpondin type 1 repeats - 13)*. Purpura trombocitopenică trombotică se caracterizează printr-un *deficit sever al acestei proteaze* (< 5% față de normal). Deficitul este fie *constituțional* (rar, asociat cu PTT recidivantă la copil), fie *dobândit* (mai frecvent), datorat unui auto-anticorp de tip IgG, care poate fi tranzitoriu (determinând un episod izolat de PTT) sau persistent (determinând PTT intermitentă). Acumularea în circulație a MMW favorizează agregarea plachetară excesivă, asociată cu *trombocitopenie de consum* şi formare de *microtrombi*, ce obstruează capilarele. Rezultă *ischemie tisulară* şi fragmentarea hematiilor în aceşti trombi, cu generarea de *schizocite (anemie hemolitică microangiopatică*, cu test Coombs negativ*)*.

11.1.1.1. PTT congenitală (sindromul Upshaw-Schulman)

Este o boală rară, datorată unui *deficit genetic de ADAMTS 13*. Au fost descrise până în prezent circa 55 de mutații diferite ale genei acestei enzime, care se exprimă printr-un deficit de sinteză sau de secreție ori prin producția unei enzime nefuncționale. Modul de transmitere este autosomal recesiv, iar copiii afectați de PTT sunt, de regulă, dubli heterozigoți (sunt purtători a două alele mutante diferite, moştenite de la ambii părinți) şi au un deficit sever de ADAMTS 13.

11.1.1.2. PTT la adult

Este de 15 ori mai frecventă decât PTT congenitală. În majoritatea cazurilor, este o *boală autoimună idiopatică*, datorată unor *auto-Ac inhibitori ai ADAMTS 13*. Aceşti auto-Ac pot avea un efect neutralizant sau, mai rar, opsonizant (scurtând durata de viață a enzimei) ori de împiedicare a legării enzimei de endoteliu. La unii pacienți, se asociază cu alte maladii autoimune (poliartrită reumatoidă, sindrom Sjögren, LES, tiroidită), infecții, sarcină, medicamente (ticlopidină, clopidogrel), transplante de celule stem sau de organe solide. În rare cazuri, PTT la adult poate fi expresia tardivă a unui deficit genetic de ADAMTS 13.

Rolul infecțiilor în declanşarea bolii este sugerat de observația că numeroase episoade de PTT se asociază cu diverse microorganisme, ca: *Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Rickettsia mooseri, Borrelia burgdorferi, Bartonella, Ehrlichia, Leptospira, Herpesviridae* sau *Cryptococcus neoformans*. În cursul infecțiilor, anumite Ag microbiene (precum lipopolizaharidele) şi mediatori ai inflamației (IL-6, IFN, TNF-α) pot leza celulele endoteliale vasculare, inducând degranularea acestora, expresia unor molecule de

adeziune pe suprafața lor și producția de chemokine, ce stimulează migrarea, aderarea și activarea PMN, care, la rândul lor, vor contribui la agravarea leziunilor endoteliale. Celulele endoteliale lezate/activate eliberează în plasmă diferite substanțe proagregante, în special MMW și factorul de activare plachetară (PAF).

11.1.2. Manifestări clinice

11.1.2.1. PTT a adultului survine cu predilecție la femei (raport F/B = 1,5-3/1) și la rasa neagră (90% din cazuri), în a patra decadă de viață. Incidența anuală este de 0,4/100.000, dar în creștere netă în ultimii ani.

Debutul bolii este brutal, adesea precedat de un prodrom de tip infecțios (astenie, artralgii, mialgii, dureri abdominale).

Tipic, PTT se caracterizează prin *pentada: febră, manifestări neurologice, insuficiență renală, anemie hemolitică mecanică și trombocitopenie periferică.*

Febra este prezentă în 60-100% din cazuri. Poate fi legată de eliberarea unor substanțe pirogene în cursul ischemiei tisulare sau de un proces infecțios.

Afectarea neurologică se constată în circa 90% din cazuri. Se caracterizează prin apariția bruscă și caracterul adesea rapid progresiv. Manifestările clinice cuprind: cefalee, confuzie, obnubilare până la comă, hemipareze, dizartrie, afazie, ROT vii, convulsii.

Afectarea renală se întâlnește în 20-30% din cazuri și se exprimă prin proteinurie (sub-nefrotică), hematurie și insuficiență renală ușoară sau moderată (cazurile ce necesită dializă sunt cu totul excepționale)

Alte manifestări pot fi: digestive (dureri abdominale, vărsături, pancreatită), cardiace (dureri anginoase, tulburări de repolarizare), pulmonare (insuficiență respiratorie), oculare.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu un sepsis sever, HTA malignă sau metastaze canceroase.

Uneori, semnele de suferință viscerală lipsesc, iar PTT se exprimă doar prin tulburări *hematologice*: *hemoragii* (purpură, echimoze, hematoame, hemoragii digestive sau cerebrale) și *sindrom anemic*.

Rata mortalității în PTT la adult s-a redus dramatic după introducerea terapiei plasmatice în anii 1970, de la aproape 100% la circa 10-20%.

11.1.2.2. PTT congenitală apare la copii, de obicei înaintea vârstei de 10 ani, uneori chiar de la naștere, cu anemie hemolitică, trombocitopenie, afectare renală și manifestări neurologice. Evoluând inițial în pusee intermitente, aceste anomalii tind să se cronicizeze cu timpul. Afectarea renală este severă, evoluând de regulă către BCR terminală. Anamneza poate releva cazuri familiale similare.

11.1.3. Explorări paraclinice

Anemia este severă, de tip regenerativ (reticulocite > 120.000/mm^3), iar frotiul sangvin evidențiază *schizocite*, ce demonstrează caracterul mecanic al hemolizei.

Testul Coombs este negativ. Bilirubina neconjugată şi LDH sunt crescute, iar haptoglobina este foarte scăzută.

Trombocitopenia este constantă, adesea < 20.000/mm^3. Testele de coagulare şi fibrinoliză sunt normale, cu excepţia D-dimerilor, care pot fi uşor crescuţi.

Căutarea unui *proces infecţios*, care poate fi la originea episodului de PTT, trebuie să fie făcută sistematic.

Unoeori pot fi prezenţi Ac anti-nucleari, sugerând patogeneza autoimună a bolii.

Studiul activităţii ADAMTS 13 este obligatoriu la toţi copiii cu MAT sau cu trombocitopenie, pentru diagnosticul diferenţial al PTT cu SHU şi cu purpura trombocitopenică idiopatică. Determinarea nivelului activităţii ADAMTS 13 în cursul perioadelor de remisiune permite aprecierea riscului de recidivă a bolii. La adult, studiul enzimei este facultativ, utilizat de obicei în scop de cercetare, mai puţin în practica clinică.

Examenul histologic al pieselor bioptice (piele, rinichi, tub digestiv etc.) evidenţiază leziuni de MAT: ocluzia capilarelor şi a arteriolelor terminale prin trombi plachetari, asociaţi cu hialinoză endotelială şi subendotelială, fără necroze sau infiltrate inflamatorii. Trombii sunt bogaţi în FvW (spre deosebire de SHU, unde predomină fibrina). În practică, documentarea histologică este rareori necesară pentru diagnosticul de PTT.

11.1.4. Tratament

Tratamentul PTT este o *urgenţă*. Se recomandă spitalizarea pacienţilor în servicii de terapie intensivă, atâta timp cât trombocitele sunt < 50.000/mm^3.

11.1.4.1. Schimburile plasmatice reprezintă tratamentul esenţial al PTT la adult, pe de o parte epurând din circulaţie MMW şi auto-Ac anti-ADAMTS 13 şi, pe de altă parte, realizând un aport exogen de ADAMTS 13. Instituite prompt, schimburile plasmatice (volum 40-60 ml/kg) dau rezultate excelente în 80% din cazuri, deşi unii pacienţi pot rămâne cu sechele neurologice. Dacă aceste schimburi nu sunt posibile în urgenţă, se poate recurge iniţial la transfuzii de plasmă (30 ml/kg), dar acestea comportă risc de hiperhidratare şi hiperprotidemie, cu sindrom de hipervâscozitate. Tratamentul trebuie administrat *zilnic, până la atingerea şi menţinerea unui nivel normal al trombocitelor* (> 150.000/mm^3) timp de cel puţin 48 ore. Se urmăresc, de asemenea, normalizarea concentraţiei LDH, a reticulocitelor şi a haptoglobinei. Uneori sunt necesare zeci de schimburi plasmatice. După obţinerea remisiunii, scăderea ritmului schimburilor trebuie să fie progresivă, urmărind cu atenţie orice semn de recidivă, care impune reluarea schimburilor zilnice. Monitorizarea titrului Ac anti-ADAMTS 13 ar putea deveni, în viitor, instrumentul cel mai util pentru adaptarea tratamentului în faza de reducere şi pentru predicţia recidivelor.

La copiii cu PTT cronică, este necesară o plasmaterapie regulată (de obicei, două şedinţe pe lună, cu volume relativ mici, 10-15 ml/kg), cu rol curativ şi preventiv, folosind transfuzii de plasmă sau schimburi plasmatice. Transfuziile au o bună eficacitate, deoarece aici nu există auto-Ac ce trebuie epuraţi, ca în PTT dobândită.

11.1.4.2. Agenţii imunosupresori sunt indicaţi la cazurile cu PTT autoimună, în continuarea plasmaterapiei. Se utilizează *corticoterapie* în doze mari (de ex. prednison 1 mg/kg/zi, timp de 3 săptămâni, cu scădere progresivă ulterioară), dar eficacitatea sa este în prezent incertă. La cazurile refractare sau recidivante, s-a încercat asocierea altor agenţi, precum ciclofosfamida, vincristina, ciclosporina, Ig I.V. sau rituximabul, cu rezultate variabile (ultimul părând a fi cel mai promiţător).

11.1.4.3. Splenectomia s-a practicat, cu rezultate destul de bune (rate de remisiune de 50%), începând încă din 1927. Raţiunea sa este aceea de a elimina un rezervor important de limfocite B. Este încă recomandată la cazurile refractare la plasmaterapie sau cu recidive frecvente, deşi terapia imunosupresoare a înlocuit, în mare măsură, această metodă terapeutică invazivă.

11.1.4.4. Terapia antiagregantă plachetară este logică, dar creşte riscul hemoragic şi nu se indică decât dacă trombocitele sunt > 50.000/mm^3. Alte tratamente, precum heparina, fibrinoliticele, prostaciclina şi vitamina E s-au dovedit inutile şi chiar periculoase.

11.1.4.5. Tratamentul simptomatic cuprinde: agenţi antihipertensivi (IECA), suplimente de folaţi, transfuzii de concentrat eritrocitar. Cu excepţia hemoragiilor grave, transfuziile de concentrat plachetar sunt contraindicate, deoarece acestea pot majora generarea de microtrombi. Tratamentul unui eventual factor declanşator (infecţie) este indispensabil. Convulsiile necesită tratament profilactic specific, insuficienţa renală severă impune adesea hemodializă, iar insuficienţa respiratorie gravă poate motiva o ventilaţie asistată, de preferinţă non-invazivă (intubarea oro-traheală fiind grevată de risc infecţios şi hemoragic).

Recidivele pot surveni în 30% din cazurile de PTT la adult. Fazele acute se tratează la fel ca şi episodul iniţial. În situaţiile cu recidive frecvente, se recomandă imunosupresoare sau splenectomie.

În viitorul apropiat, un *tratament de substituţie cu ADAMTS 13 purificat sau recombinant* va deveni disponibil, înlocuind probabil terapia plasmatică.

11.2. SINDROMUL HEMOLITIC ŞI UREMIC (SHU)

Această afecţiune, descrisă iniţial de *Gasser et al* în 1955, se caracterizează printr-un sindrom de MAT localizat în special la nivelul microcirculaţiei renale. Este *cea mai frecventă cauză de insuficienţă renală acută la copii.*

11.2.1. Clasificare

11.2.1.1. SHU tipic (90-95% din cazuri), numit şi SHU *post-diareic* sau epidemic, este declanşat de agenţi infecţioşi precum *E. coli* (în special, serotipul *O157:H7*), *Shigella*

dysenteriae (serotipul 1) sau *Salmonella typhi*, care secretă toxine *Shiga* sau *Shiga-like* (*Stx* sau *verotoxine*). Acest tip de SHU se întâlneşte mai frecvent la sugar şi la copilul mare. Evoluţia este de obicei favorabilă odată ce infecţia a fost eradicată.

11.2.1.2. SHU atipic (5-10%) survine fără legătură cu un episod diareic, poate fi *genetic* (>50%), *dobândit* sau *idiopatic*. Poate debuta la orice vârstă, de la viaţa intrauterină până la vârsta adultă. Cazurile de SHU genetic evoluează adesea cu *recăderi*, iar aproximativ 60% progresează spre *BCR terminală*.

11.2.2. Manifestări clinice

Tipic, boala debutează cu *manifestări generale*, ca: astenie, febră, purpură, hemoragii, icter, dureri abdominale, artralgii, mialgii.

Afectarea renală este constantă şi se exprimă prin *hematurie* (de obicei microscopică), *proteinurie* (în general, moderată, 1-3 g/zi, dar uneori poate fi şi de rang nefrotic), *insuficienţă renală acută*, adesea cu oligo-/anurie, şi *HTA severă*.

Afectarea neurologică este mai rară decât în PTT şi este atribuită, de obicei, complicaţiilor HTA sau tulburărilor metabolice, dar uneori poate fi implicată şi MAT cerebrală, cu ischemie şi infarcte. Rar, se pot întâlni şi alte manifestări clinice, precum: rabdomioliză, afectare oculară (edem papilar, hemoragii retiniene şi vitreene, dezlipire de retină), cardiacă (aritmii, insuficienţă cardiacă), pulmonară (hemoragii alveolare) şi pancreatică.

11.2.3. Explorări paraclinice

Anemia hemolitică microangiopatică este, de regulă, severă, cu Hb < 10 g/dl în 99% şi < 6,5 g/dl în 40% din cazuri. Nivelul LDH seric este crescut, uneori la valori foarte mari (acesta fiind expresia nu numai a hemolizei, dar şi a leziunilor tisulare ischemice). Se asociază şi celelalte semne de hemoliză: creşterea bilirubinemiei (predominant cea neconjugată), reticulocitoză, prezenţa Hb circulante libere, scăderea marcată a haptoglobinei serice şi hemoglobinurie. Prezenţa schizocitelor şi testul Coombs negativ (cu excepţia SHU asociat infecţiei pneumococice) confirmă caracterul microangiopatic al anemiei hemolitice.

Trombocitopenia (< 150.000/mm^3) este constantă şi, de asemenea, severă, de obicei < 60.000/mm^3 (adesea chiar < 10.000/mm^3). Durata de viaţă a plachetelor este redusă. Uneori, pe frotiul de sânge periferic se pot observa trombocite gigante, care indică activarea secundară a trombocitopoiezei.

Nu există semne de coagulare intravasculară diseminată: timpul Quick şi timpul de cefalină activată sunt normali, concentraţiile serice ale fibrinogenului şi ale altor factori de coagulare sunt, de asemenea, normali în peste 90% din cazuri, iar semnele de activare a fibrinolizei – creşterea concentraţiei produşilor de degradare a fibrinei (PDF), a activatorului tisular al plasminogenului şi a inhibitorului acestuia (PAI) – sunt minime.

Biopsia renală nu se indică sistematic, ci doar când diagnosticul de SHU este incert. În prezența trombocitopeniei, dat fiind riscul hemoragic, se recomandă a se realiza pe cale transjugulară. Leziunile renale pot interesa glomerulii, arteriolele preglomerulare şi arterele intrarenale. *Leziunile glomerulare* tipice constau în *tumefierea celulelor endoteliale* şi *lărgirea spațiului subendotelial*, care reduc diametrul lumenului capilar. Capilarele sunt obstruate cu *trombi*, constituiți din plachete aglutinate şi granule de fibrină. Depozitele clare subendoteliale creează un aspect de falsă dedublare a MBG; aceste depozite sunt formate fie din proteine plasmatice ce se acumulează la acest nivel ca urmare a creşterii permeabilității barierei endoteliale, fie din prelungiri ale trombilor intraluminali. Rareori, au fost descrise şi alte leziuni, precum: expansiune mezangială, necroză inflamatorie, proliferare extracapilară, depozite de Ig şi complement. *Leziunile arteriolare şi arteriale* sunt discontinui şi constituite din *trombi fibrino-plachetari*, asociați cu o *proliferare celulară intimală*. Spre deosebire de vasculitele necrozante, în SHU nu există reacție inflamatorie în interiorul sau în jurul peretelui vascular. Ocluziile vasculare antrenează o retracție ischemică a glomerulilor din aval, care poate merge până la necroză corticală. Formele cu leziuni arteriolare şi arteriale au un prognostic mai rezervat decât cele cu afectare predominant sau exclusiv glomerulară. Leziuni similare ale microcirculației au fost descrise şi la nivelul altor organe.

11.2.4. Diagnostic diferențial

Se face în primul rând cu *PTT*. În SHU leziunile şi simptomatologia sunt localizate esențialmente la nivel renal, în timp ce în PTT modificările anatomopatologice sunt mai extinse, iar manifestările clinice principale sunt cele neurologice. Nivelul seric al ADAMTS13 este scăzut în peste 80% din cazurile de PTT, dar este, de regulă, normal în SHU.

De asemenea, SHU trebuie diferențiat de *GNMP tip II (boala depozitelor dense)*, care survine la copii între 5-15 ani şi se prezintă cu sindrom glomerular (nefritic, nefrotic sau anomalii urinare asimptomatice). GNMP tip II este asociată cu activarea căii alterne a complementului, de obicei cauzată de factorul C3 nefritic (un autoanticorp de tip IgG, ce stabilizează convertaza C3bBb). Diagnosticul bolii se bazează pe biopsia renală, cu examen în microscopie electronică sau imunofluorescență, care relevă depozite de C3 în MBG, fără Ig. Se poate asocia cu tulburări vizuale, lipodistrofie parțială dobândită şi alte boli autoimune, precum diabet zaharat tip 1 sau boală celiacă. În patogeneza GNMP tip II au fost implicate mutații ale genelor CFH, FHR5, C3 şi LMNA. Cazurile cu mutații ale CFH pot fi confundate cu SHU genetic (vezi mai jos), dar în în timp ce în boala depozitelor dense aceste mutații sunt de obicei homozigote, în SHU ele sunt, de regulă, heterozigote.

11.2.5. Tratament

Tratamentul general al SHU include:

- *Prevenirea şi tratarea hiperhidratării* la pacienții cu oligo-/anurie, pentru a se

evita apariţia edemului pulmonar acut şi pentru controlul HTA. În acest scop, se indică administrarea de diuretice de ansă (uneori I.V.) şi dializă cu ultrafiltrare (sau ultrafiltrare izolată).

- *Controlul riguros al TA* este un element esenţial al tratamentului SHU, urmărindu-se menţinerea unei TA sistolice <120 mm Hg. Se recomandă utilizarea, în primul rând, de IECA sau antagonişti ai receptorului angiotensinei II, la care se pot asocia diuretice, blocante de calciu şi/sau beta-blocante. Scăderea TA permite ameliorarea ischemiei renale şi a leziunilor endoteliale, precum şi reducerea riscului de edem pulmonar acut şi complicaţii cerebrale.
- *Tratamentul anemiei* include administrarea de folaţi, transfuzii de sânge sau concentrat eritrocitar. Pe de altă parte, transfuziile de plachete trebuie evitate (cu excepţia cazurilor cu hemoragii importante sau la care se intenţionează o procedură invazivă), deoarece acestea pot agrava trombozele.
- La pacienţii cu diaree acută trebuie asigurată rehidratarea parenterală. În schimb, *antibioticele sunt contraindicate*, deoarece pot agrava SHU, printr-un mecanism neclar (probabil, prin liza intraintestinală a bacteriilor, cu eliberarea unor cantităţi crescute de shiga-toxine). De asemenea, trebuie să se evite administrarea de agenţi inhibitori ai motilităţii intestinale şi de derivaţi opioizi, care pot agrava SHU sau/şi complicaţiile neurologice.
- Se vor evita, pe cât posibil, medicamentele cu potenţial nefrotoxic.
- Complicaţiile extrarenale eventuale ale SHU trebuie întotdeauna căutate şi tratate specific.

11.2.6. SHU tipic

11.2.6.1. Etiopatogeneză

SHU tipic survine, de regulă, la *copii* (de la vârsta de o lună, până la 18 ani), dar se poate întâlni şi la adult, fără a fi asociat cu vreo predispoziţie genetică. Instalarea bolii este precedată cu câteva zile (2-12 zile) de un episod de *diaree* adesea *sangvinolentă*, dar de obicei non-febrilă. Cauza cea mai frecventă este infecţia cu *E. coli, serotipul O157:H7*. Calea de pătrundere a germenilor în intestin este prin ingestia de produse lactate, cârnaţi sau apă contaminată. Mai rar, bacteria infectează iniţial tractul urinar. Aproximativ 25% din cazurile de SHU tipic, secundar infecţiei cu *E. coli-Stx*, nu prezintă diaree.

Toxina secretată de *Shigella dysenteriae* se numeşte *shiga*, iar unele serotipuri de *E. coli* pot produce toxine denumite *shiga-like (Stx)*, datorită analogiei structurale cu shiga-toxina. Aceste toxine sunt eliberate în tubul digestiv, apoi trec în circulaţie şi se fixează pe celulele endoteliale, în special de la nivel renal, prin intermediul unor receptori specifici. După ce pătrund în celulele-ţintă, toxinele induc moartea acestora prin apoptoză, ca urmare a inhibării sintezelor proteice celulare. Celulele endoteliale lezate eliberează factori ai coagulării, factorul de activare plachetară (PAF) şi inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI), care participă la generarea de microtrombi plachetari, bogaţi în fibrină, în capilarele glomerulare, determinând o insuficienţă renală acută. În plus, verotoxinele sunt capabile să activeze direct plachetele (favorizând agregarea lor) şi polinuclearele (inducând agresiunea acestora asupra celulelor endoteliale). În fine, aceste toxine pot exercita şi un efect citotoxic direct asupra celulelor mezangiale şi tubulare renale, contribuind astfel la agravarea leziunilor renale.

11.2.6.2. Diagnostic

Se bazează pe determinarea *prezenței în scaun a shiga-toxinei* (prin testul *Vero-Cell*) și/sau a *anticorpilor anti-Stx* (prin ELISA) și/sau *anti-lipopolizaharide (LPS) E. coli* (O157, O26, O111 și O145 – de asemenea, prin ELISA). Este posibilă și detectarea *E. coli* producătoare de Stx în scaun. Determinarea Ac anti-LPS și izolarea E. coli-Stx sunt metode mai rar disponibile și necesită câteva zile pentru obținerea rezultatelor.

Concentrația serică a factorilor C3 și C4 poate fi utilă pentru monitorizarea activării sau a anomaliilor sistemului complement, fără a fi însă markeri specifici pentru SHU. Concentrațiile factorilor H, I și B trebuie, de asemenea, evaluate, pentru a se exclude un SHU atipic.

11.2.6.3. Evoluție. Tratament

SHU tipic se prezintă ca o afecțiune acută, care *se remite complet în 80-90% din cazuri și nu recidivează*. Rolul plasmaterapiei este îndoielnic, iar antibioticele sunt considerate inutile și chiar periculoase. Un număr mic de pacienți rămân cu sechele funcționale renale, iar circa 10% decedează sau ajung la BCR terminală.

11.2.7. SHU atipic

11.2.7.1. Etiopatogeneză

SHU atipic este o afecțiune heterogenă, care poate avea cauze variate.

Aproximativ 50-60% din cazurile de SHU atipic la copil sunt determinate de *anomalii genetice ale sistemului complement*, care se asociază cu *autoactivarea permanentă a căii alterne* a acestui sistem. Până în prezent, au fost descrise în SHU mutații ale următoarelor gene:

Gene ale unor factori reglatori ai complementului:

- *CFH* (gena factorului H) este implicată în 30% din cazurile de SHU atipic. Factorul H reglează activarea complementului prin cel puțin trei mecanisme distincte: legarea de CFI pentru a induce inactivarea C3b, inhibarea interacțiunii C3b cu CFB și promovarea disocierii C3-convertazei. Boala poate debuta în copilărie (70%) sau la vârsta adultă (30%). Indiferent de modul de transmitere și de locația mutațiilor, tabloul clinic este caracterizat prin recidive frecvente și o rată mare de evoluție spre deces sau BCR terminală.
- *CFHR 1-5* (*complement factor H-related proteins*) – implicate în circa 6% din cazuri.
- *CD46* (gena cofactorului proteic membranar, MCP) este responsabilă de 12% din cazuri, care debutează în general în copilărie. Evoluția este mai ușoară decât în formele asociate cu mutații ale CFH, cu remisiune spontană în 80%. Recurențele sunt frecvente, dar rareori afectează prognosticul pe termen lung. Totuși, un număr de cazuri pot ajunge la BCR terminală, fie în cursul primului episod, fie ca urmare a mai multor episoade de recidivă.

- *CFI* (gena factorului I) este asociată cu 5-10% din cazurile de SHU atipic. Factorul I este o serin-protează ce mediază clivajul lanțului α al C3b, cu formarea iC3b. Debutul bolii este în copilărie la jumătate din pacienți, manifestările clinice sunt variabile, iar evoluția spre BCR terminală survine în aproape 60% din cazuri.
- *THBD* (gena trombomodulinei) poate prezenta mutații la 6-10% din pacienții cu SHU atipic. Trombodulina este o glicoproteină anticoagulantă, care intervine în reglarea inactivării C3b de către factorul I.

Gene ale unor factori activatori ai complementului: *CFB* (gena factorului B) a fost excepțional raportată în asociere cu SHU.

Gene ale unor factori ai complementului: *C3*.

Asocieri de mutații ale două sau mai multe dintre aceste gene au fost, în plus, raportate la pacienți cu SHU atipic.

Astfel de mutații genetice pot fi adesea asimptomatice, ceea ce înseamnă că ele reprezintă de fapt doar o *predispoziție* pentru SHU mai degrabă decât o cauză directă a bolii. Se presupune că, pentru producerea SHU, este necesară intervenția unor factori suplimentari, posibil o a doua mutație la nivelul alelei normale sau anumiți factori exogeni activatori ai complementului (infecții, medicamente, boli sistemice). De asemenea, este neclar mecanismul prin care activarea complementului pe calea alternă induce leziuni endoteliale și de ce aceste leziuni sunt localizate predominant (sau chiar exclusiv) la nivel renal.

SHU atipic dobândit (sporadic) poate fi declanșat de: infecții bacteriene non-enterice, infecții virale (HIV, CMV, enterovirus), medicamente, neoplazii, transplant, sarcină, boli autoimune (sclerodermie, sindrom antifosfolipidic, LES, autoanticorpi anti-CFH).

- *Infecția cu Streptococcus pneumoniae* este responsabilă de 40% din cazurile de SHU atipic și 5% din toate cazurile de SHU la copil, în SUA. Neuraminidaza pneumococică poate liza acidul sialic din membranele celulare, expunând astfel antigenul Thomsen-Friedenreich la anticorpi de tip IgM preformați, care se leagă de acest antigen și induc consecutiv agregare plachetară și leziuni endoteliale. Tabloul clinic este, de regulă, sever, cu sindrom de detresă respiratorie, afectare neurologică, comă și mortalitate peste 12%.
- *Medicamentele* care au fost cel mai frecvent raportate în asociere cu SHU includ:
  - Citostatice: mitomicina, cisplatina, bleomicina, gemcitabina;
  - Imunosupresoare: ciclosporina, tacrolimus, OKT3, interferonul;
  - Antiagregante plachetare: ticlopidina, clopidogrelul;
  - Altele: contraceptive orale, AINS.
- *Carcinoame metastatice* – dintre care cancerul gastric este cel mai adesea implicat, în aproximativ jumătate din cazuri;
- *SHU post-transplant* este întâlnit din ce în ce mai frecvent. Poate surveni *de*

novo sau ca *recidivă* la persoane cu istoric de SHU drept etiologie a BCR. Cazurile de novo sunt determinate fie de terapia imunosupresoare (inhibitorii de calcineurină), fie de episoade de rejet acut umoral, fie de infecții virale (HIV, CMV). SHU post-transplant a fost descris la 5-15% din cazurile cu transplant renal tratate cu ciclosporină.

- *SHU asociat sarcinii* poate apare uneori, ca o complicație a preeclampsiei. Unele din aceste cazuri pot evolua către o formă severă, cu MAT și insuficiență renală și hepatică acută (*sindromul HELLP*). De obicei, aceste complicații se remit complet după naștere sau avort terapeutic.
- *Tulburări ale metabolismului cobalaminei.* Cobalamina C, cauzată de mutații ale genei MMACHC, se caracterizează printr-un metabolism anormal al vitaminei B12, ce se manifestă cu acidoză metabolică, acidurie metilmalonică, homocistinurie, anomalii hematologice și, uneori, SHU atipic.
- *Diverse boli autoimune sistemice* (sclerodermie, LES, sindrom antifosfolipidic) se pot complica cu SHU atipic.
- Un deficit dobândit de CFH, datorat unor *autoanticorpi anti-CFH*, a fost descris la 6-10% din cazurile de SHU atipic, adesea în asociere cu diverse anomalii genetice ale sistemului complement.

11.2.7.2. Diagnostic

O criză de SHU asociată cu anomalii ale sistemului complement trebuie avută în vedere ca posibilitate de diagnostic în oricare din următoarele situații:

- vârsta pacientului < 6 luni;
- debut insidios;
- episoade anterioare de SHU;
- anemie neexplicată în antecedente;
- istoric familial asincron de SHU;
- SHU apărut după un transplant de organ.

Atunci când se suspectează un SHU atipic, investigațiile de laborator trebuie să cuprindă: determinarea nivelelor serice ale C3 (de regulă, scăzut, dar poate fi și normal!), C4, CFH, anticorpi anti-CFH, CFI și CFB și expresia CD46 pe suprafața leucocitelor mononucleare. În cazul depistării unui deficit al unuia sau a mai multora dintre aceşti factori, este necesară analiza mutațiilor genei/genelor implicate.

SHU atipic este considerat *genetic*, dacă:

- sunt afectați cel puțin doi membri ai familiei, la intervale de cel puțin 6 luni unul de altul și în absența expunerii la un agent infecțios, *sau*
- este identificată o mutație caracteristică a uneia dintre cele patru gene cunoscute ca fiind asociate cu SHU atipic, indiferent de istoricul familial.

Astfel, SHU genetic poate fi *multiplex* (familial – cel puțin doi membri ai familiei sunt afectați) sau *simplex* (caz unic în cadrul familiei). Formele familiale pot fi cu transmitere autosomal recesivă (caz în care debutul bolii este, de obicei, în copilărie) sau autosomal dominantă (cu debut la vârsta adultă).

Testele genetice includ secvențierea genelor codante sau/și analize de deleție

sau duplicare. Aceste teste sunt indicate în următoarele situații: 1) în scop diagnostic la un pacient cu SHU atipic; 2) pentru estimarea prognosticului înainte de transplantul renal (având în vedere riscul de recidivă pe rinichiul transplantat); 3) pentru estimarea riscului de SHU la membrii de familie asimptomatici; 4) pentru diagnosticul prenatal la o sarcină cu risc.

SHU atipic este considerat *dobândit* atunci când poate fi identificat un factor declanşator, precum medicamente, boli sistemice sau infecții virale ori bacteriene non-Stx.

SHU atipic este considerat *idiopatic* atunci când nici un factor declanşator, genetic sau din mediu, nu poate fi identificat.

11.2.7.3. Evoluţie. Tratament

SHU atipic *evoluează frecvent către BCR terminală* (50-60% din cazuri), necesitând dializă cronică.

Tratamentul actual al SHU atipic se bazează, în primul rând, pe terapia de substituție plasmatică.

- *Terapia de substituție plasmatică* (sub formă fie de *transfuzii de plasmă*, fie de *schimburi plasmatice*) permite corectarea deficitului de factori ai complementului. Trebuie inițiată de urgență atunci când există suspiciunea de MAT cerebrală. Introducerea în practică a acestei terapii a permis scăderea mortalității pacienților cu SHU atipic de la 50% la 25%. Teoretic, schimburile plasmatice (plasmafereza) ar fi mai eficace decât transfuziile, deoarece permit în plus epurarea factorilor mutanți şi/sau a autoanticorpilor, dar practic această superioritate nu a fost clar demonstrată. În orice caz, schimburile plasmatice sunt de elecție la pacienții hiperhidratați (de ex., cu insuficiență renală sau cardiacă), la care volumele de plasmă ce pot fi transfuzate sunt limitate. În cazul plasmaferezei, se schimbă de regulă un singur volum plasmatic (40 ml/kg) per şedință. Se recomandă inițial 5 şedințe zilnice, apoi 5 şedințe/săptămână, 2 săptămâni, apoi 3 şedințe/săptămână, următoarele 2 săptămâni. În cazul transfuziilor de plasmă, se administrează inițial 30-40 ml plasmă/kg, apoi câte 10-20 ml/kg/zi. Transfuziile de plasmă sunt folosite atât pentru tratamentul, cât şi pentru prevenirea recurenței SHU.

Numărul de trombocite (Tr) şi LDH seric sunt considerați cei mai buni indicatori pentru monitorizarea răspunsului la tratament. De asemenea, se urmăresc zilnic Hb, electroliții, creatinina, schizocitele, haptoglobina şi C3. Plasmaterapia se continuă până când Tr şi LDH se normalizează. Întreruperea plasmaterapiei este singura metodă de a verifica obținerea remisiunii complete, care este considerată atunci când Tr se mențin >150.000/mm^3 şi nu există semne de hemoliză timp de cel puțin 2 săptămâni după oprirea terapiei plasmatice. Exacerbarea imediată a SHU poate surveni la 30-80% din cazuri şi se manifestă prin scăderea Tr şi reapariția semnelor de hemoliză, iar în aceste cazuri este indicată reluarea terapiei. Astfel, pot fi necesare mai multe cicluri de întrerupere şi de reluare a plasmaterapiei.

Terapia plasmatică este indicată în primul rând la pacienții cu *SHU genetic*,

vizând compensarea deficitului de factor CFH sau CFI circulanți. Justificarea și eficacitatea acestei metode sunt însă îndoielnice în cazul SHU asociat cu mutații ale CD46, care nu este o proteină plasmatică, ci membranară.

Plasmaterapia este *contraindicată* la pacienții cu SHU indus de *S. pneumoniae*, deoarece plasma administrată conține anticorpi anti-antigen Thomsen-Friedenreich, ce pot să determine agravarea bolii.

La pacienții rezistenți la sau dependenți de terapia plasmatică, s-au mai încercat diverse alte metode de tratament, precum splenectomia, antiagregante plachetare, prostaciclină, heparină, fibrinolitice, steroizi și Ig I.V, cu rezultate variabile.

- *Nefrectomia bilaterală* este rareori indicată, la pacienți cu forme extensive de MAT evidențiate la biopsia renală sau cu HTA severă, refractară, complicată cu encefalopatie hipertensivă, la care terapiile convenționale, inclusiv plasmaterapia, sunt ineficiente.
- *Monitorizarea pe termen lung* a pacienților cu SHU atipic presupune determinarea Hb, Tr, LDH, haptoglobinei, creatininei, C3 și C4 la intervale lunare în primul an după SHU și la 3-6 luni în anii următori. Această monitorizare nu este necesară la pacienții cu BCR terminală, care fac dializă.
- Pacienții/pacientele cu SHU atipic trebuie *să evite expunerea la factori cunoscuți ca potențial precipitanți* (medicamente, sarcină), mai ales dacă un astfel de factor a fost implicat în patogeneza unui episod precedent.
- *Transplantul renal nu este recomandabil*, de regulă, pentru pacienții cu SHU atipic, spre deosebire de cei cu SHU tipic, din cauza riscului de recidivă extrem de ridicat (30-100% din cazuri, în funcție de defectul genetic implicat). Rata cea mai mare de recurență este descrisă în cazul deficitului CFH (80-100%). Recidivele survin precoce (în medie la 30 zile de la transplant) și nu au nici un tratament eficace, determinând invariabil pierderea grefonului renal.

Perspective terapeutice

Eculizumab este un anticorp monoclonal umanizat anti-C5, care blochează clivarea C5 la C5a și C5b, împiedicând astfel formarea complexului de atac membranar al complementului. A fost utilizat cu succes în tratamentul unor boli precum hemoglobinuria paroxistică nocturnă, poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, nefropatia membranoasă și infarctul miocardic acut. Recent, a fost încercat și în tratamentul SHU atipic rezistent la plasmaterapie, la câțiva pacienți, cu rezultate promițătoare. Eficacitatea sa este evaluată în prezent în câteva studii aflate în desfășurare. Efectul advers cel mai important este creșterea riscului de meningită meningococică.

Un *concentrat de CFH* plasmatic uman purificat este în curs de elaborare în Franța și se speră că acesta va putea, în viitor, să înlocuiască, cel puțin parțial, terapia plasmatică la pacienții cu deficit de CFH.

Transplantul combinat rinichi-ficat a fost recent încercat în câteva centre din lume, la pacienți cu deficit de CFH și CFI (factori ce sunt sintetizați de ficat), dar experiența cu acest tip de tratament este deocamdată foarte limitată.

În prezent, se fac cercetări în scopul găsirii unor terapii mai specifice, care să se adreseze cauzei primare a SHU. Astfel, pentru SHU atipic asociat cu mutații ale CFH, un tratament de substituție cu *CFH recombinant* ar putea deveni în viitor o alternativă la plasmaterapie. De asemenea, se studiază posibilitatea introducerii în practică a unor *inhibitori ai complementului*, care blochează activarea C3. În fine, se speră că *terapia genică* ar putea deveni o altă soluție terapeutică promițătoare.

Bibliografie selectivă

- Amirlak I., Amirlak B. Haemolytic uraemic syndrome: an overview. *Nephrology* 2006; 11:213-218.
- Benz K., Amann K. Pathological aspects of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) and haemolytic uraemic syndrome (HUS) / thrombocytic thrombopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost* 2009; 101(2):265-70.
- Bolton-Maggs P. H. Recent advances in diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *F1000 Med Rep* 2010; Oct 12;2. pii: 73.
- Bouw M. C., Dors N., van Ommen H., Ramakers-van Woerden N. L. Thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(4):537-42.
- Coppo P., Vernant J. P., Veyradier A. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathy syndromes. *EMC Hematol* 2005; 2:14-34.
- De Serres S. A., Isenring P. Renal thrombotic microangiopathy revisited: when a lesion is not a clinical finding. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21(3):411-6.
- Hertig A., Ridel C., Rondeau E. Hemolytic uremic syndrome in adults. *Nephrol Ther* 2010; 6(4):258-71.
- Moake J. Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22(4):567-76.
- Noris M., Bresin E., Mele C., Remuzzi G., Caprioli J. Atypical hemolytic-uremic syndrome. Gene Reviews, 2008. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/.
- Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361(17):1676-87.
- Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1035-1050
- Taylor C. M., Machin S., Wigmore S. J., Goodship T. H.; working party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010; 148(1):37-47.
- Waters A. M., Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(1):41-57.
- Zoja C., Buelli S., Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(11):2231-40.

CAPITOLUL 12

PARAPROTEINEMIILE

Paraproteinemiile (sau *gamapatiile monoclonale*) se caracterizează prin prezența în plasmă a unei imunoglobuline (Ig) monoclonale în cantitate foarte mare. *Ig monoclonale* se definesc prin structura unică, atât a lanțului greu, cât și a lanțului ușor și a regiunii variabile. Ele sunt rezultatul unei *proliferări monoclonale limfocitare B*, benigne sau maligne.

Existența unei Ig monoclonale poate fi depistată în serul sau/și în urina pacienților, prin *electroforeza proteinelor*. Electroforeza proteinelor serice este indicată fie cu ocazia unui bilanț biologic sistematic, fie în prezența unei VSH crescute, aparent neexplicate, fie într-un anumit context clinic. Ea relevă o *bandă* (*pic* sau *spike*) *monoclonală* (foarte îngustă) în regiunea γ, β sau α_2. Imunoelectroforeza și/sau imunofixarea sunt mai sensibile și permit, în plus, identificarea Ig monoclonale (care se mai numește *component M* sau *paraproteină*); în peste 70% din cazuri, această paraproteină este de tip IgG sau IgA. Electroforeza proteinelor urinare este adesea indicată în fața unei proteinurii recent descoperite, mai ales la un subiect în vârstă de peste 50 ani. Aceasta relevă banda monoclonală, iar imunoelectroforeza/ imunofixarea evidențiază fie o *Ig monoclonală completă*, fie doar *lanțuri ușoare monoclonale* (κ sau λ). Această proteinurie cu lanțuri ușoare este denumită *proteinurie Bence-Jones*. Trebuie menționat că, de cele mai multe ori, bandeletele urinare nu pot detecta acest tip de proteinurie (Ig fiind proteine cationice).

Paraproteinemiile pot fi:

A. Benigne (70%)

- Reacționale
  - Deficite imunitare (congenitale, SIDA etc.),
  - Boli infecțioase, în special virale (VHB, VHC, EBV, CMV, HIV),
  - Boli autoimune (sdr. Sjögren, PR, LES),
  - Hepatită cronică activă,
  - Boli de stocaj (Gaucher)
- De semnificație incertă (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) – se caracterizează prin:
  - component M în cantitate mică,
  - plasmocite medulare < 10%,

- absenţa leziunilor litice osoase,
- absenţa anemiei şi a trombocitopeniei,
- absenţa afectării renale,
- evoluţie imprevizibilă: transformarea malignă (mielom) este posibilă! (risc de 1% pe an), de unde necesitatea supravegherii bianuale.

B. Maligne (30%)

- Mielomul multiplu,
- Boala Waldenström,
- Leucemia limfoidă cronică şi limfoame maligne cu celule B.

12.1. MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu (MM) este o proliferare malignă monoclonală de plasmocite în măduva osoasă, care secretă o Ig monoclonală. Etiologia bolii este necunoscută.

Reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă osoasă a adultului şi a doua hemopatie malignă, după LLC. Incidenţa este de 3-6 cazuri/100.000 loc./an. Vârsta medie a diagnosticului este 65 ani. Se întâlneşte mai frecvent la rasa neagră şi la sexul masculin.

12.1.1. Patogeneza mielomului multiplu

Patogeneza MM (vezi figura 1) este iniţiată de un factor necunoscut, care induce anomalii cromosomiale într-o celulă B. Aceste anomalii se asociază cu proliferarea necontrolată a unei clone de plasmocite imature (*celula mielomatoasă*), care se acumulează în măduva osoasă. Consecinţele acestei proliferări plasmocitare sunt următoarele:

- Celulele diseminează prin circulaţia sangvină, invadând măduva mai multor oase (de unde denumirea de „mielom multiplu") şi, uneori, şi alte organe (rinofaringe, ficat, rinichi etc.). Invazia măduvei determină *insuficienţă medulară*, manifestată prin anemie, leucopenie şi trombocitopenie.
- Plasmocitele maligne secretă IL-6 (care acţionează ca un hormon autocrin, stimulând proliferarea tumorală), precum şi alte citokine (IL-1, TNF-α, TGF-β), ce induc activarea osteoclastelor. În plus, celulele tumorale inhibă osteoblastele şi osteocalcina. Ca urmare, se produce o *distrucţie osoasă*, ce se traduce prin osteoporoză, leziuni litice osoase, fracturi, tasări vertebrale şi hipercalcemie.
- Clona plasmocitară secretă o *Ig monoclonală* (formată dintr-un lanţ greu de tip γ, α, δ sau ε şi un lanţ uşor de tip κ sau λ), care poate fi completă şi funcţională, sau anormală, cu lanţuri uşoare în exces (50%) sau exclusiv lanţuri uşoare (până la 20% din cazuri). Prezenţa masivă a acestei paraproteine în sânge se asociază cu hiperproteinemie, hipervolemie şi hipervâscozitate. Dar consecinţele cele mai importante rezultă din *depunerea sa în diverse ţesuturi şi organe* – în special la nivelul *rinichilor*.

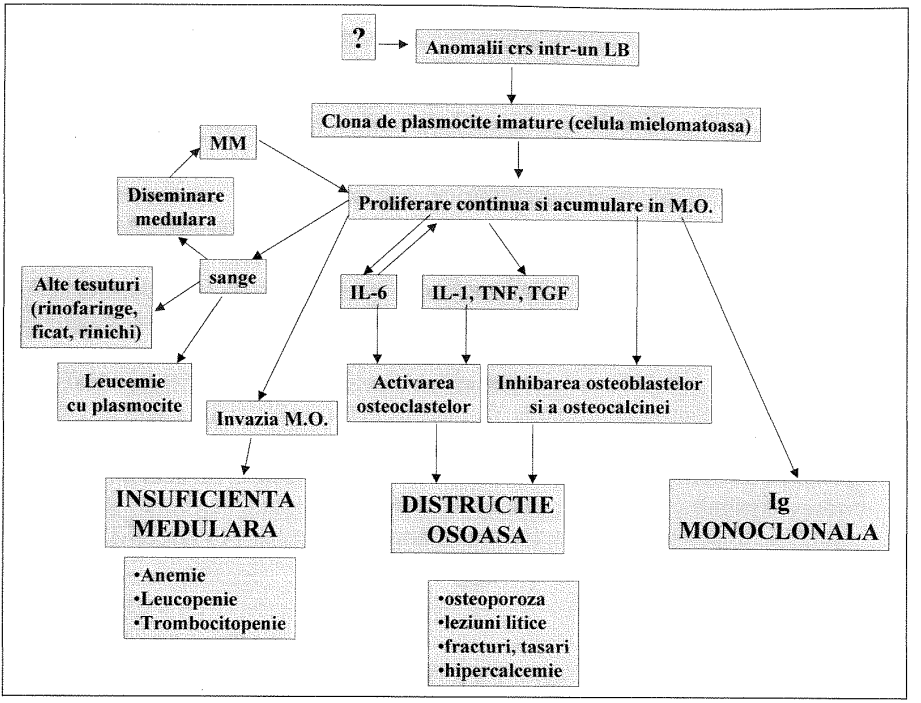


Figura 1. Patogeneza mielomului multiplu.

12.1.2. Manifestările clinice ale mielomului multiplu

Manifestările clinice ale MM sunt polimorfe şi constau în:

- *Manifestări osoase*: dureri (lombare, costale, ale membrelor, craniului, bazinului); fracturi patologice (costale, vertebrale, de col femural – care pot reprezenta modalitatea de debut a bolii în 30% din cazuri); modificări radiologice: lacune fără osteocondensare marginală (la nivelul craniului, coastelor, bazinului), demineralizare osoasă difuză (în special rahidiană), tasări vertebrale (dorsale sau lombare).
- *Manifestări renale* (vezi mai jos).
- *Manifestări neurologice*: compresie medulară (paraplegie); neuropatie periferică (secundară amiloidozei AL, depozitelor de lanţuri uşoare non-fibrilare sau depozitelor de Ig în vasa nervorum); sindrom de hipervâscozitate; meningită (prin infiltraţie plasmocitară); sindrom de canal carpian (prin amiloidoză).
- *Manifestări hemoragice*, care rezultă din: reducerea adezivităţii plachetare (mai ales în cazul unei hiperproteinemii severe), alungirea timpului de trombină (deoarece Ig monoclonală poate afecta polimerizarea fibrinei), trombocitopenie (în cadrul insuficienţei medulare), deficit de factor X (care este absorbit pe substanţa amiloidă).

- *Amiloidoza* (20%) este de tip AL (formată din lanţuri uşoare de Ig). Localizarea sa este în special musculară, neurologică, articulară, cutanată şi cardiacă, mai rar hepatică şi renală. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt: sindromul de canal carpian, macroglosia, hipotensiunea ortostatică şi cardiomiopatia restrictivă.
- *Complicaţiile infecţioase* sunt secundare deficitului de anticorpi şi deficitului cantitativ şi calitativ al neutrofilelor. Imunitatea celulară este conservată (cu excepţia tratamentului imunosupresor). Infecţia tipică asociată MM este pneumonia pneumococică. Se mai pot întâlni infecţii stafilococice, streptococice, cu *Haemophilus influenzae* sau herpes zoster.
- *Manifestările cutanate* sunt polimorfe: noduli (prin infiltrarea plasmocitară a pielii), purpură, xantomatoză, piodermită gangrenoasă, necroză papuloasă, mucinoză, urticarie, angioedem, lichen amiloid etc.
- *Sindromul de hipervâscozitate sangvină* este relativ rar în MM (<5%), spre deosebire de macroglobulinemia Waldenström (cu IgM), unde apare în 10–50% din cazuri. Se manifestă prin: fatigabilitate, sângerări (purpură, echimoze, epistaxis, hemoragii digestive), tulburări oculare (scăderea acuităţii vizuale, diplopie, tromboze venoase retiniene, hemoragii retiniene, edem papilar) şi neurologice (ameţeli, cefalee, insomnie, ataxie, convulsii, AVC, comă).
- *Semne de hipercalcemie* (30%): astenie, sete, greaţă.

12.1.3. Explorări paraclinice

- *Hematologice*: anemie, leucopenie, trombocitopenie, tulburări de coagulare, prezenţa de plasmocite monoclonale circulante sau chiar leucemie cu plasmocite. Mielograma evidenţiază plasmocite în procente variabile (din cauza repartiţiei neomogene a proliferării), de regulă >10%, care pot fi normale morfologic sau distrofice.
- *Biochimice*: Proteinograma serică arată hiperprotidemie totală (80–150 g/l) şi vârf monoclonal la electroforeză (localizat în regiunea γ, β sau α_2). Componentul M este în cantitate mare, de obicei >30 g/l. Imunoelectroforeza şi/sau imunofixarea identifică paraproteina. Aceasta poate fi, cel mai frecvent, de tip IgG (50–60%), IgA (20–25%) sau lanţ uşor (10%, mai frecvent de tip κ). Prezenţa IgM (12%) este caracteristică macroglobulinemiei Waldenström. Foarte rar se întâlnesc: IgD (2%), IgE (0,01%), lanţ greu exclusiv (< 1%), ≥ 2 paraproteine (2%) sau nici o paraproteină (MM nesecretant, 1%). Testul imunonefelometric FLC (*free light chain*), de 10 ori mai sensibil decât imunofixarea, permite identificarea şi monitorizarea MM non-secretor. Se asociază adesea: hipoalbuminemie, creşterea β2-microglobulinei, a CRP şi a IL-6.
- *Urinare*: proteinurie Bence-Jones, uneori albuminurie până la sindrom nefrotic, excepţional sindrom Fanconi.
- *Explorarea osoasă* relevă: hipercalcemie, hipercalciurie, creşterea fosfatazei alcaline, leziuni osoase radiologice – osteoporoză difuză (cel mai frecvent), leziuni litice multiple (95%) sau solitare (5%), tasări vertebrale, fracturi. Scintigrafia osoasă poate fi utilă pentru screening-ul leziunilor. RMN poate oferi detalii

suplimentare şi este indicată atunci când se suspectează compresiune medulară.

12.1.4. Diagnosticul:

Diagnosticul MM necesită:

- *Detectarea şi evaluarea paraproteinei* prin: electroforeza proteinelor serice şi urinare (în urina/24 h); cuantificarea IgG, IgA şi IgM; caracterizarea lanţurilor grele şi uşoare prin imunofixare;
- *Evaluarea plasmocitelor medulare* prin aspirat sau biopsie medulo-osoasă;
- *Evaluarea leziunilor litice osoase* prin radiografii scheletice complete, eventual RMN;
- *Evaluare biologică* pentru diferenţierea MM simptomatic de MM asimptomatic: Hb, hemoleucograma completă, creatininemia, calcemia.

12.1.5. Clasificarea mielomului multiplu

Clasificarea MM se face în funcţie de masa tumorală (după *Durie şi Salmon*):

- ***Stadiul I***: MM cu masă tumorală redusă (< $0,6^{12}$ celule/m^2) – necesită *toate* criteriile următoare:
  - Hb > 10 g/dl,
  - Calcemie < 12 mg/dl (3 mmol/l),
  - Absenţa leziunilor osoase şi a tumorilor plasmocitare,
  - Nivel scăzut al paraproteinei: IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l, proteine Bence-Jones urinare < 4 g/24 h.
- ***Stadiul II***: MM cu masă tumorală intermediară – implică absenţa unuia dintre criteriile stadiului I, dar şi absenţa criteriilor stadiului III.
- ***Stadiul III***: MM cu masă tumorală mare (> $1,2^{12}$ celule/m^2) – necesită *cel puţin unul* dintre criteriile următoare:
  - Hb < 8,5 g/dl,
  - Calcemie > 12 mg/dl (3 mmol/l),
  - Leziuni osoase multiple,
  - Nivel ridicat al paraproteinei: IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l, proteine Bence-Jones urinare > 12 g/24 h.

Subclasificare:

- *creatinina < 2 mg/dl*
- *creatinina ≥ 2 mg/dl*

12.1.6. Prognosticul mielomului multiplu

Prognosticul MM depinde de:

- *Stadiul clinic*, conform clasificării de mai sus. Supravieţuirea medie a pacienţilor trataţi cu melfalan este > 5 ani în stadiul I şi doar 20 luni în stadiul III;

- *Vârsta* pacientului;
- *β2-microglobulina* serică > 3,5 mg/l semnifică un prognostic nefavorabil, ca şi *albuminemia* < 35 g/l;
- *CRP* > 6 mg/l indică de asemenea un prognostic negativ (se corelează direct cu activitatea IL-6).

12.1.7. Complicaţiile mielomului multiplu

Complicaţiile MM sunt: renale, osoase, neurologice, hematologice şi infecţioase. Cauzele principale de mortalitate sunt *infecţiile* şi *insuficienţa renală*.

12.1.8. Tratament

12.1.8.1. Chimioterapia în doze mari asociată cu grefă de celule-stem

Acesta este tratamentul *de elecţie pentru pacienţii relativ tineri (< 65 ani)*, cu stare generală bună şi cu MM responsiv la chimioterapie. Chimioterapia se bazează fie pe *melfalan I.V. 140-200 mg/m*^{2}, fie pe *dexametazonă* (TD, BD sau VAD – vezi mai jos).

Grefa de celule stem se efectuează la 1-2 zile post-chimioterapie şi poate fi de două tipuri: autografa şi alografa. *Autografa* este metoda cea mai frecvent utilizată. Reprezintă o reinfuzie I.V. de celule-stem autologe, care au fost în prealabil recoltate fie din măduva osoasă, fie din sângele periferic al pacientului, după un ciclu de chimioterapie citoreductoare urmat de stimulare cu G-CSF. *Alografa* este un transplant de măduvă de la un donator sănătos, compatibil HLA. Este singura terapie potenţial curativă, dar utilizarea sa este limitată de rata mare de decese datorate tratamentului. Are, de asemenea, avantajul că se poate asocia cu un transplant renal de la acelaşi donator. Regenerarea sângelui periferic survine la 12-14 zile după grefă.

Acest tratament se asociază cu o rată de remisiune de până la 85%. Durata medie de supravieţuire a pacienţilor este de 7 ani dacă se obţine remisiune completă şi 4 ani în caz de remisiune parţială, dar numai 2 ani atunci când nu se obţine nici un răspuns. Tratamentul de consolidare post-grefă cu *thalidomidă* poate creşte rata remisiunilor complete şi durata supravieţuirii pacienţilor.

12.1.8.2. Chimioterapia convenţională

- Regimul *melfalan + prednison* (M/P), introdus de *Alexanian* în 1969, rămâne şi astăzi tratamentul *preferat pentru pacienţii vârstnici*, la care chimioterapia în doze mari este contraindicată. Dozele standard sunt: melfalan 0,2 mg/kg/zi + prednison 2 mg/kg/zi, 4 zile, o dată pe lună, timp de 12 luni (sau până la obţinerea răspunsului maxim + încă 3 luni). Acest regim are avantajul de a fi simplu, necostisitor, nu necesită spitalizare şi se poate administra pe cale orală. În loc de melfalan se poate folosi ciclofosfamida, în aceeaşi doză. Un răspuns la tratament se obţine la 60% dintre pacienţi, dar remisiune completă numai la 3%. Invariabil, însă, toţi pacienţii vor prezenta recăderi. Durata medie de

menținere a remisiunii este de 1,5 ani, iar durata medie de supraviețuire a pacienților este de 2,5 ani.

- *Regimurile polichimioterapice* precum VMCP-VBAP, ABCM, VAD, VAMP și C-VAMP (V = vincristină, C = ciclofosfamidă, A = adriamicină, B = carmustină, D = dexametazonă, MP = metilprednisolon) realizează rate de răspuns mai ridicate, dar nu sunt superioare din punctul de vedere al duratei menținerii remisiunii și a supraviețuirii față de regimul M/P. Pe de altă parte, aceste terapii au o toxicitate mai mare și, din acest motiv, pot fi chiar dezavantajoase pentru pacienții vârstnici.
- *Recăderile* pot fi tratate tot cu M/P sau cu regimuri pe bază de thalidomidă, lenalidomidă sau bortezomib.

12.1.8.3. Chimioterapiile moderne

- *Thalidomida* (T) este un derivat de acid glutamic, care inhibă producția de TNFα și alte citokine angiogenice; totuși, mecanismul său de acțiune în MM nu este clar. Doza inițială este de 100–200 mg/zi. Este indicată în tratamentul recăderilor precoce post-chimioterapie, de obicei în asociere cu dexametazonă (TD) sau cu dexametazonă și ciclofosfamidă (TDC), cu eficacitate bună. În SUA, T este folosită și ca tratament de primă linie al MM, în combinație cu M/P. Din păcate, determină frecvent efecte adverse, precum sedare, constipație, neuropatie periferică și accidente tromboembolice.
- *Lenalidomida* (L) este un analog de T, cu efecte adverse semnificativ mai reduse și efect mielosupresor mai intens. Ca și T, este folosită pentru tratamentul recăderilor MM, în combinație cu D. Este în curs de evaluare ca tratament de primă linie.
- *Bortezomibul* (B) este un citostatic ce acționează prin inhibarea degradării proteozomice ubiquitin-dependente, precum și a căilor NF-κB și MAPK. Este indicat în special în tratamentul recăderilor MM și la pacienții cu afectare renală, singur sau în asociere cu D, T, M sau A. Studii recente arată o bună eficiență a B și în tratamentul de primă linie al MM. Ca efecte adverse, poate determina citopenii, diaree severă, diselectrolitemii și polineuropatie.

12.1.8.4. Terapii adjuvante

- *Interferonul-alfa* se poate utiliza în următoarele circumstanțe: a) în faza de platou după terapia de inducție, la pacienții responderi, (situație în care permite întârzierea recăderilor și ameliorează calitatea vieții); b) în faza de inducție, împreună cu chimioterapia (crește durata remisiunii și supraviețuirea); c) în monoterapie, ca tratament de inducție la pacienții cu mielom indolent, stadiul I; d) ca terapie de consolidare post-transplant medular.
- *Bisfosfonații* sunt inhibitori potenți ai resorbției osoase. Se indică pentru tratamentul leziunilor osoase constituite, pentru prevenirea apariției unor noi leziuni, ca și pentru prevenirea și tratarea hipercalcemiei. Terapia cu bisfosfonați permite reducerea complicațiilor osoase (fracturi, compresie

medulară), ameliorarea durerilor şi a calităţii vieţii. Pe de altă parte, bisfofonaţii se asociază cu risc de osteonecroză şi *nefrotoxicitate* (necroză tubulară acută la zolendronat, GSFS la pamidronat).

- *Eritropoietina* este utilizată pentru tratamentul anemiei.
- *Plasmafereza* este indicată în cazurile cu hipervâscozitate (cel mai frecvent asociate cu paraproteină de tip IgM).

12.1.8.5. Evaluarea răspunsului la tratament

Se face pe baza electroforezei proteinelor serice şi urinare. La pacienţii la care nu se detectează paraproteină, diagnosticul *remisiunii complete* necesită examenul măduvei osoase (< 5% plasmocite) şi imunofixare. Testul FLC poate fi, de asemenea, util. *Remisiunea parţială foarte bună* este definită prin dispariţia (sau reducerea cu > 90%) a paraproteinemiei, dar cu imunofixare pozitivă. Remisiunea parţială se defineşte ca reducerea paraproteinemiei cu > 50% şi a paraproteinuriei cu > 90%.

12.2. AFECTAREA RENALĂ ÎN MIELOMUL MULTIPLU

Afectarea renală se întâlneşte la 50% dintre pacienţii cu MM şi se datorează de cele mai multe ori *depozitării intrarenale a paraproteinelor*. Paraproteinele se pot depune sub diferite forme (vezi figura 2), determinând o mare varietate de leziuni tubulare, glomerulare şi interstiţiale (vezi tabelul 1), cu manifestări clinice diverse (vezi tabelul 2). Polimorfismul acestor depozite depinde atât de anumite proprietăţi fizico-chimice ale lanţurilor uşoare monoclonale, cât şi de caracteristicile mediului intrarenal.

La afectarea renală pot contribui însă şi *alţi factori*, precum: deshidratarea, sindromul de liză tumorală, hipercalcemia, toxicitatea unor medicamente (AINS, bisfosfonaţi etc.), rabdomioliza (secundară depozitelor musculare de paraproteine), pielonefrite, sepsis sau, foarte rar, invazie renală cu celule mielomatoase. Uneori, pentru diagnosticul diferenţial al etiologiei afectării renale (Ig-dependentă *vs.* Ig-independentă) poate fi necesară o biopsie renală.

12.2.1. Tubulopatia mielomatoasă

Tubulopatia mielomatoasă (TM, "nefropatia mielomatoasă" sau "nefropatia cu cilindri de lanţuri uşoare") este *cea mai importantă şi frecventă* formă de afectare renală în MM. Se întâlneşte la aproape jumătate dintre pacienţii cu MM şi la 70-90% dintre cei cu MM şi insuficienţă renală.

Patogeneza TM (vezi figura 3) este explicată astfel:

Lanţurile uşoare de Ig monoclonală, având o masă moleculară mică (22 kD), sunt *filtrate glomerular liber*, după care ajung în lumenul *tubului proximal*, unde sunt *endocitate şi catabolizate* de celulele epiteliale tubulare. Complexul cubilină/megalină de pe suprafaţa acestor celule are rolul de receptor pentru Ig.

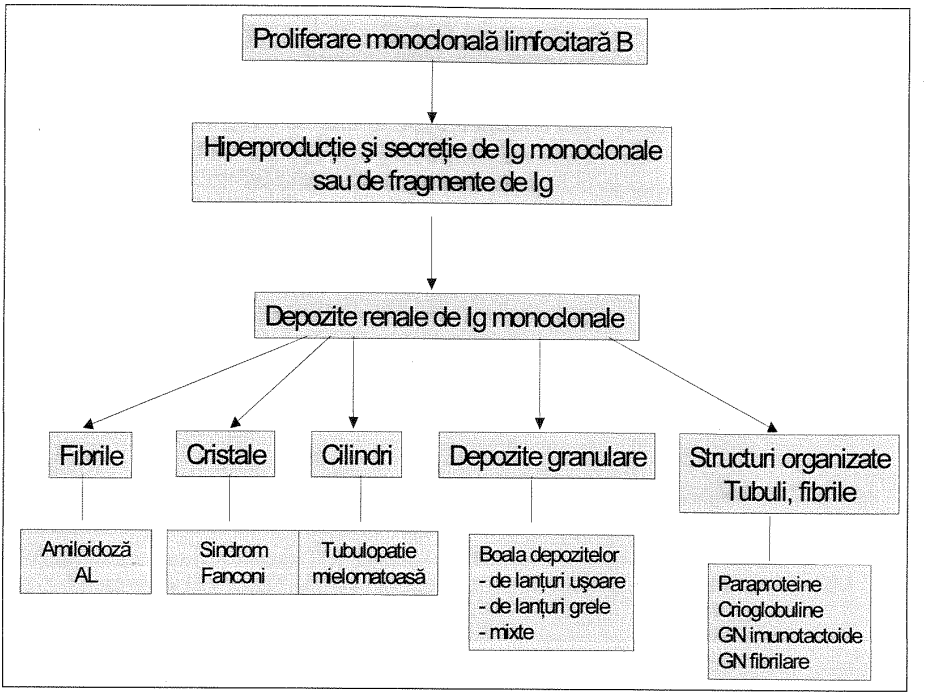


Figura 2. Forme de afectare renală în mielomul multiplu.

Tabelul 1. Leziuni renale în bolile limfoproliferative.

LEZIUNI RENALE	Mielom multiplu	Boala Waldenstrom	LLC Limfoame B
TUBULARE			
Tubulopatia mielomatoasa	+++	-	-
Leziuni tubulare proximale	+	-	-
Sdr. Fanconi	+	-	-
GLOMERULARE			
Amiloidoza AL (sau AH)	++	+	+
Boala depozitelor de lanturi de Ig monoclonale	++	+	-
Glomerulopatii cu depozite organizate (fibrilare si imunotactoide)	-	-	+
Crioglobulinemii de tip I si II	+	++	++
Depozite intracapilare de IgM	-	+	-
Altele (GNEC, GNLM)	+	+	+
INTERSTITIALE			
Infiltrate de celule tumorale	+ (exceptional)	++	++
Nefrocalcinoza	+	-	-
Pielonefrite	+	-	-

Tabelul 2. Forme de manifestare clinică a afectării renale în mielomul multiplu.

Forma de prezentare	Cauze
Insuficiență renală acută (5–10%)	Deshidratare Hipercalcemie Tubulopatie mielomatoasă GN extracapilară
Insuficiență renală cronică (45–75%)	Tubulopatie mielomatoasă ireversibilă Amiloidoză AL Infiltrație plasmocitară (rară)
Proteinurie și sindrom nefrotic (50–80%)	Amiloidoză AL Boala depozitelor de Ig monoclonale Crioglobulinemie
Sindrom Fanconi (1%)	Tubulopatie proximală
Leziuni secundare	Pielonefrită Nefrocalcinoză Nefropatie hiperuricemică

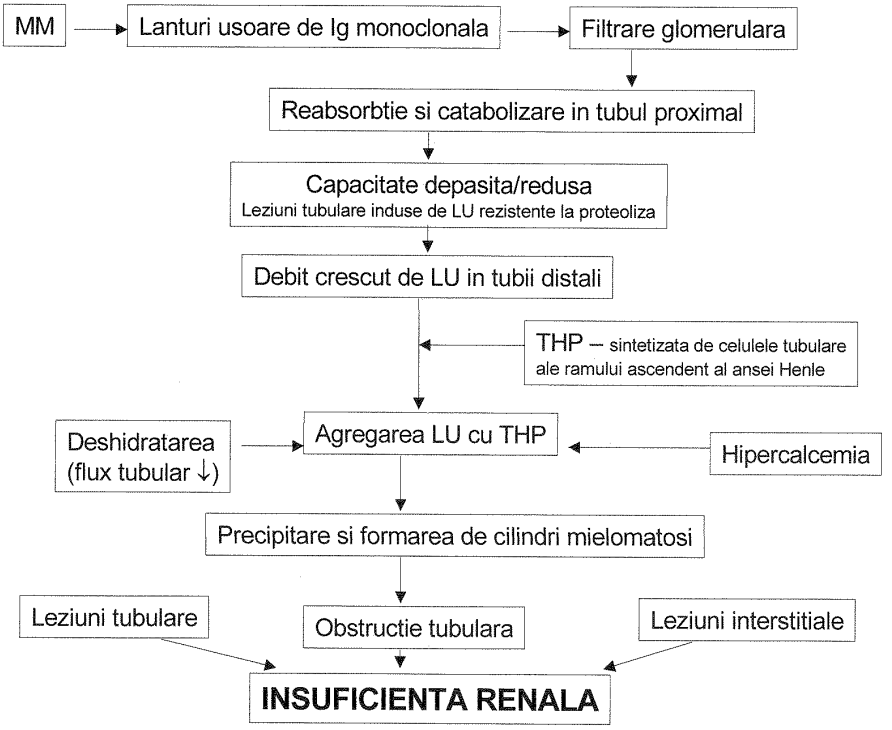


Figura 3. Patogeneza tubulopatiei mielomatoase.

Capacitatea tubului proximal de a absorbi şi liza lanţurile uşoare este însă depăşită de cantitatea mare a acestora şi de structura lor anormală, care le face rezistente la proteoliză. Acumularea paraproteinelor în celulele tubulare proximale (în lizozomi) induce apoptoză, degradarea ADN-ului şi eliberarea de citokine proinflamatorii, ce duc la *necroză tubulară*. Pe de altă parte, o cantitate mare de lanţuri uşoare ajunge la nivelul *tubilor distali*, unde se agregă cu proteina Tamm-Horsfall, pentru a forma *cilindri mielomatoşi*. (Proteina T-H este o proteină glicozilată acidă, sintetizată de celulele ramurii ascendente a ansei Henle, ce reprezintă proteina principală a urinii normale şi componenta fundamentală a tuturor cilindrilor urinari). Aceşti cilindri *obstruează tubii distali şi colectori*, provocând o *insuficienţă renală acută*. Paraproteinele induc în plus *leziuni tubulare directe*, precum şi *leziuni interstiţiale*, secundare pătrunderii lor în interstiţiu prin ruptura MB tubulare, unde determină o reacţie inflamatorie. În timp, aceste leziuni vor progresa la *atrofie tubulară* şi *fibroză interstiţială*, cu *insuficienţă renală cronică*, ireversibilă.

Factorii de risc pentru TM sunt:

- *Stadiul MM (masa tumorală)*: TM se întâlneşte la 15–20% dintre pacienţii în stadiul II B şi la 70–80% dintre cei în stadiul III B;
- *Proteinuria Bence-Jones*: TM apare la 7% din cazurile cu PBJ < 0,5 g/24 h, faţă de 40% din cazurile cu PBJ > 2 g/24 h;
- *Tipul paraproteinei*: IgD > κ = λ > IgA > IgG.

Factorii ce pot *favoriza* TM sunt:

- *Hipercalcemia* – care induce deshidratare (prin vărsături sau/şi prin diabet insipid nefrogen), nefrocalcinoză şi creşterea toxicităţii tubulare a lanţurilor uşoare şi a agregabilităţii acestora cu proteina T-H;
- *Deshidratarea* – ce poate surveni ca urmare a vărsăturilor, diareei sau unei stări febrile şi determină scăderea fluxului urinar;
- *Proprietăţile fizico-chimice ale urinii* – pH-ul scăzut, osmolaritatea şi concentraţia ureică crescute;
- *Infecţiile urinare*;
- *Produşii de contrast iodaţi* (favorizează precipitarea cilindrilor);
- *Medicamentele nefrotoxice* (AINS, aminoglicozide).

Din punct de vedere *anatomo-patologic*, în MO *cilindrii mielomatoşi* predomină în tubii distali şi colectori, sunt intens eozinofili la coloraţia cu hematoxilin-eozină şi policromatofili la coloraţia tricromică Masson. Sunt adesea lamelaţi şi fracturaţi şi apar înconjuraţi de o reacţie inflamatorie cu celule gigante. IF identifică lanţuri uşoare κ sau λ, asociate cu proteina T-H. *Tubii* distali şi proximali prezintă leziuni degenerative, atrofia epiteliului şi rupturi ale MB tubulare. În *interstiţiu* se găseşte o reacţie celulară inflamatorie, edem şi fibroză. Glomerulii sunt, de regulă, normali.

Manifestările clinice ale TM sunt (pe lângă semnele caracteristice MM: dureri osoase, anemie etc.): *insuficienţa renală* (40% din cazuri), *proteinuria Bence-Jones* şi *albuminuria minimă* (<1 g/24 h), *fără hematurie*. Rareori pot apare sindrom Fanconi, acidoză tubulară distală sau diabet insipid nefrogen. Echografic, rinichii

sunt de dimensiuni normale.

Prognosticul TM este rezervat, atât din punct de vedere renal, cât şi vital. Insuficienţa renală este ireversibilă în jumătate din cazuri. Recuperarea este posibilă în special la pacienţii cu insuficienţă renală moderată, în care au fost implicaţi factori corectabili (deshidratare, hipercalcemie etc.) şi care prezintă o PBJ puţin abundentă. Supravieţuirea medie a pacienţilor cu MM şi insuficienţă renală este 17 luni (faţă de 30-40 luni în absenţa insuficienţei renale). Dacă insuficienţa renală este reversibilă, supravieţuirea medie este 2 ani; în schimb, dacă aceasta este ireversibilă, supravieţuirea se reduce la numai 5 luni.

Tabelul 3. Factori de prognostic negativ în tubulopatia mielomatoasă.

Pentru funcţia renală:	*Pentru supravieţuire:*
• Sexul feminin	• Stadiul MM
• Leziunile interstiţiale	• Fibroza interstiţială
• Atrofia tubulară	• Atrofia tubulară
• Numărul cilindrilor	• Ireversibilitatea insuficienţei renale
• Creatininemia iniţială	• Răspunsul la chimioterapie
• Răspunsul la chimioterapie	• Hipercalcemia
	• Infecţiile

Tratamentul TM are următoarele obiective:

- *Reducerea precipitării urinare a lanţurilor uşoare*
- *Scăderea producţiei de lanţuri uşoare*
- *Tratamentul de supleere a funcţiei renale (dializa)*

Reducerea precipitării urinare a lanţurilor uşoare se realizează prin:

- *Hidratarea* pacientului (urmărind obţinerea unei diureze > 3 l/24 h);
- *Alcalinizarea urinii* (obiectiv: pH urinar ≥ 7) – creşte solubilitatea proteinei T-H şi diminuează agregarea acesteia cu lanţurile uşoare de Ig;
- *Tratarea hipercalcemiei*, cu bisfosfonaţi (în doze adaptate funcţiei renale), calcitonină sau diuretice de ansă;
- *Oprirea administrării de medicamente nefrotoxice* (AINS, aminozide etc.);
- *Tratarea infecţiilor urinare.*

Chimioterapia în doze mari asociată cu grefă de celule-stem este terapia de elecţie la pacienţii cu MM şi nefropatie mielomatoasă, cu vârsta <65 ani. Insuficienţa renală nu afectează calitatea colectării şi a grefării celulelor-stem. Doza de melfalan (care se excretă parţial pe cale renală) trebuie redusă cu 25-50% dacă RFG este <30 ml/min (140 mg/m^2). Rata remisiunii complete la pacienţii cu insuficienţă renală este comparabilă cu cea a pacienţilor cu funcţie renală normală, iar rata de supravieţuire la 5 ani poate ajunge la 35%. De asemenea, se poate obţine ameliorarea funcţiei renale, astfel încât aproape un sfert dintre pacienţii dializaţi vor putea întrerupe

această terapie. Pe de altă parte, riscurile morbidității şi mortalității induse de tratament sunt de câteva ori mai mari la pacienții cu disfuncție renală față de ceilalți pacienți cu MM. La dializați, complicații ca mucozita severă, toxicitatea hematologică, infecțiile pulmonare şi encefalopatia sunt frecvente.

În ceea ce priveşte *chimioterapia convențională*, schema *M/P* necesită reducerea dozelor de melfalan şi are un efect antitumoral lent. Schema *VAD* poate induce remisiuni mai rapide şi mai frecvente şi are avantajul metabolizării hepatice a medicamentelor; în schimb, are o toxicitate ridicată, iar durata remisiunii şi a supraviețuirii sunt echivalente cu cele obținute cu M/P.

Dimpotrivă, *bortezomibul* are un efect antitumoral rapid, nu necesită adaptarea posologiei, este bine tolerat şi a demonstrat că poate ameliora funcția renală la pacienții cu MM şi nefropatie mielomatoasă. Răspunsul maxim se obține în aproximativ 30 zile şi aproape jumătate dintre pacienții care răspund la tratament vor prezenta ameliorări semnificative ale funcției renale după 2-3 săptămâni. Din aceste motive, B a devenit în ultimii ani *chimioterapia de elecție la pacienții cu MM şi insuficiență renală*. Posologie: 1-1,3 mg/m^2/zi în zilele 1, 4, 8 şi 11, repetat lunar (5 cicluri, în medie), în asociere cu D, T sau ambele (BDT), ori cu alte citostatice (M sau A).

Thalidomida are, de asemenea, o farmacocinetică independentă de funcția renală, dar a fost mai puțin studiată decât B; pare să aibă o bună eficacitate, dar prezintă un risc semnificativ de hiper-kaliemie severă. *Lenalidomida* este o altă opțiune promițătoare, însă necesită ajustarea dozelor (se excretă predominant renal, atât prin filtrare glomerulară, cât şi prin secreție tubulară) şi a fost puțin studiată la cazurile cu insuficiență renală severă.

Plasmafereza a fost utilizată în trecut cu scopul de a reduce rapid concentrația sangvină a paraproteinelor şi de a creşte şansa recuperării funcției renale la cazurile cu insuficiență renală acută. S-a demonstrat însă că plasmafereza nu influențează prognosticul clinic renal şi vital, astfel încât ea nu mai este recomandată în prezent.

Dializa este indicată tuturor pacienților cu MM şi insuficiență renală acută severă sau cronică terminală, cu excepția cazurilor refractare la chimioterapie. Trebuie inițiată precoce, pentru a se evita complicațiile uremiei. Dializa peritoneală are o eficacitate similară hemodializei şi este, teoretic, capabilă să epureze mai bine lanțurile uşoare de Ig; pe de altă parte, riscul de peritonită este relativ ridicat (din cauza leucopeniei şi a imunosupresiei induse de chimioterapie). Recent, au fost create membrane de hemodializă capabile să asigure epurarea lanțurilor uşoare din circulație. Durata medie de supraviețuire în dializă a pacienților cu MM variază între 4 şi 28 luni. Complicații precum infecțiile, accidentele cardiovasculare şi anemia sunt probleme frecvente la aceşti pacienți.

Transplantul renal poate fi luat în considerare la pacienții cu MM numai după o perioadă de remisiune completă de cel puțin 3-5 ani. La astfel de cazuri, au fost raportate transplante renale ce au supraviețuit între 1 şi 12 ani (!), fără recurența nefropatiei mielomatoase.

12.2.2. Sindromul Fanconi

Este expresia unei disfuncţii tubulare proximale, care, în forma completă, constă în: glucozurie normoglicemică, aminoacidurie totală şi hiperfosfaturie cu hipofosfatemie (care se poate complica cu osteomalacie). Mai rar, se pot asocia: acidoză tubulară de tip II (prin pierdere de bicarbonaţi), hipouricemie, hipokaliemie, hipocalcemie.

Sindromul Fanconi se întâlneşte rar în MM, deşi alterările tubulare proximale anatomo-patologice sunt frecvente. În patogeneza acestui sindrom sunt implicate lanţuri uşoare de Ig cu proprietăţi fizico-chimice particulare (regiunea V rezistentă la proteoliză). Aceste lanţuri sunt endocitate în reticulul endoplasmic şi în lizozomii celulelor tubulare proximale, dar, fiind rezistente la proteoliză, se acumulează sub formă de cristale, care provoacă, la rândul lor, alterări tubulare structurale şi funcţionale.

Examenul histologic evidenţiază prezenţa cristalelor (ce se colorează cel mai bine cu albastru de toluidină) în celulele tubulare proximale, uneori şi în lumenul tubilor, precum şi în celulele tubulare distale şi în cilindrii mielomatoşi. Se asociază leziuni degenerative ale celulelor tubulare (vacuolizare, pierderea marginii în perie, descuamare parţială), atrofii tubulare segmentare, infiltrate celulare şi fibroză interstiţială focală. Examenul în IF al cristalelor evidenţiază lanţuri uşoare de Ig monoclonale (în special de tip κ). În ME, cristalele apar de formă romboidă, hexagonală sau ascuţită.

12.2.3. Amiloidoza AL

Este constituită din lanţuri uşoare de Ig (amiloidoză AL), în special de tip λ (de 2–3 ori mai frecvent decât de tip κ) şi, foarte rar, din lanţuri grele (amiloidoză AH). Poate fi asociată MM (5–10% din cazurile de MM) sau altor boli limfoproliferative (Waldenström, LLC, limfoame B), sau poate fi primitivă – cel mai frecvent (vezi mai jos *„Amiloidoza renală"*).

12.2.4. Boala depozitelor de Ig monoclonale

Boala depozitelor de Ig monoclonale (BDIM), descrisă de *Antonovych şi Randall* în anii 1970, survine la 5–25% dintre pacienţii cu MM. Există trei entităţi, similare din punct de vedere clinic şi histologic:

- *Boala depozitelor de lanţuri uşoare* (70%);
- *Boala depozitelor de lanţuri grele* (20%);
- *Boala depozitelor de lanţuri uşoare şi grele* (10%).

Afectarea renală se caracterizează histologic prin:

- *Leziuni tubulare* – întâlnite *constant*, sub forma unor depozite „în bandă", eozinofile, PAS pozitive, situate pe versantul extern al MB tubulare (în special la nivelul tubilor distali şi ai ansei Henle);
- *Leziuni glomerulare – glomeruloscleroza nodulară* este cea mai caracteristică, dar inconstantă, asemănătoare celei diabetice; uneori, aspectul în MO poate fi

similar unei GNMP tip II;

- *Leziuni vasculare* – cu depozite localizate în pereții vaselor (artere, arteriole, capilare peritubulare).

IF și ME sunt indispensabile pentru diagnostic. În IF, depozitele sunt constituite din lanțuri ușoare de Ig monoclonale (*de tip* κ în 80% din cazuri), iar în ME depozitele apar dense, granulare, fine sau grosiere.

Clinic, se manifestă prin proteinurie variabilă: sindrom nefrotic în 25-67% din cazuri, proteinurie tubulară în 25%. Adesea, se asociază hematurie și HTA. Insuficiența renală este întâlnită la aproape toți pacienții, precoce și cu evoluție rapidă.

Manifestările extrarenale sunt în special *hepatice* (hepatomegalie, alterarea testelor biologice hepatice, mai rar insuficiență hepatocelulară sau hipertensiune portală) și *cardiace* (cardiomegalie, insuficiență cardiacă, tulburări de ritm și de conducere). Mai pot fi afectate: sistemul nervos central sau periferic, ganglionii limfatici, tubul digestiv, pancreasul, tiroida, suprarenalele etc.

MM se află la originea majorității cazurilor de BDIM (65%). Rareori, boala poate fi secundară altor sindroame limfoproliferative maligne (Waldenström, limfoame) sau unor gamapatii monoclonale benigne, ori poate fi aparent primitivă (15-30%).

Asemănările și deosebirile dintre BDIM și amiloidoza AL sunt redate în tabelul 4.

Supraviețuirea pacienților cu BDIM este foarte variabilă, de la o lună la 10 ani. Supraviețuirea medie la 5 ani este de 70%.

Tratamentul în cazurile asociate MM constă în chimioterapia specifică mielomului. În absența malignității, chimioterapia este indicată în cazurile cu insuficiență renală moderată (pentru prevenirea/încetinirea evoluției acesteia) sau în cazurile cu insuficiență renală severă și manifestări extrarenale. Transplantul renal este excepțional practicat; recidiva bolii pe rinichiul transplantat este regulă.

Tabelul 4. Diagnostic diferențial BDIM *vs* amiloidoza

	BDIM	**Amiloidoza AL**
Prezentare	Afectare predominant renală sau afectare multiviscerală	
Afecțiuni subiacente	Proliferări limfoplasmocitare maligne, în special MM; uneori proliferări benigne; posibil, forme „primitive"	
Ultrastructura depozitelor	Granulare, neorganizate	Fibrilare, structură beta-plisată
Proprietăți tinctoriale	Roșu Congo –	Roșu Congo +
IF	Predominant κ	Predominant λ

12.2.5. Glomerulopatiile cu depozite organizate monotipice

Se caracterizează prin depozite fibrilare (*GN fibrilare*) sau microtubulare (*GN imunotactoide*) în mezangiu și în pereții capilarelor glomerulare (vezi tabelul 5). Spre deosebire de amiloid, fibrilele sunt de dimensiuni mai mari (13–29 nm în GN fibrilare și 20–55 nm în GN imunotactoide), nu au structură beta-plisată și nu se

colorează cu roşu Congo. În MO, aspectul este de GN proliferativă difuză, GN membranoproliferativă sau GN crescentică. Se manifestă prin proteinurie, hematurie şi insuficienţă renală. Uneori se asociază şi afectări extrarenale.

Tabelul 5. GN fibrilare şi imunotactoide.

	GN fibrilare	GN imunotactoide
M.O.	Depozite mezangiale, hipercelularitate mezangială şi îngroşarea pereţilor capilari	
I.F.	Depozite liniare sau granulare în mezangiu şi în MBG. Foarte rar, depozitele sunt constituite din lanţuri uşoare de Ig monoclonale.	Depozite granulare, subendoteliale sau subepiteliale şi mezangiale. Depozitele sunt formate de obicei din Ig monoclonale.
Asociere cu boli limfo-proliferative	Rar	Aproape constant (LLC, limfoame B)

12.2.6. Glomerulonefrita cu depozite intracapilare de IgM

Este specifică *bolii Waldenström*, în care reprezintă tipul cel mai frecvent de afectare renală, alături de amiloidoză. Se caracterizează prin *depozite* sub-endoteliale de material amorf, PAS pozitiv şi roşu Congo negativ, într-un număr variabil de capilare, care, în IF, este constituit din IgM (monoclonale). Uneori, aceste depozite sunt foarte abundente şi voluminoase, formând trombi ce obstruează lumenele capilare.

12.2.7. Crioglobulinemia

Crioglobulinemia asociată maladiilor limfoproliferative poate fi de *tip I* sau de *tip II* (vezi "Crioglobulinemiile", în cadrul capitolului "*Afectarea renală în vasculitele sistemice*"). Se întâlneşte în 5–10% din cazurile cu MM şi în 15–20% din cele cu boală Waldenström. Tipul I (crioglobulinemia monoclonală pură) este reprezentat de o Ig monoclonală completă sau numai dintr-un lanţ uşor (aproape întotdeauna de tip κ). Tipul II (crioglobulinemie mixtă) este constituit dintr-un component monoclonal (cel mai frecvent, de tip IgM) şi un component policlonal (IgG), componentul monoclonal comportându-se ca un factor reumatoid anti-IgG.

Afectarea renală este, din punct de vedere histologic, o *GN membrano-proliferativă* sau o GN *endocapilară difuză*. În MO se observă infiltraţie monocitară, depozite („trombi") de-a lungul MBG şi intraluminal şi îngroşarea MBG. În crioglobulinemia tip II se poate asocia o *vasculită* a vaselor de calibru mic şi mediu. În IF, se constată depozite de Ig (tipul I) sau IgM, IgG şi C3 (tipul II). În ME, aceste depozite sunt constituite din structuri organizate (fibrile, tubuli) sau cristaline.

Clinic, se manifestă prin proteinurie, până la sindrom nefrotic, HTA, hematurie microscopică şi insuficienţă renală.

12.2.8. Alte tipuri de afectare glomerulară

În MM au mai fost descrise, rar, şi alte tipuri de NG, precum: GN proliferative difuze, GN crescentice, GN membranoproliferative, nefropatie cu IgA, microangiopatie trombotică, nefropatie cu leziuni minime şi nefropatie membranoasă.

12.3. AMILOIDOZA

Amiloidozele sistemice sunt un grup eterogen de afecţiuni, caracterizate prin depozitarea extracelulară a unui material proteic (*amiloidul*) în multiple ţesuturi şi organe. Amiloidul este constituit din polimeri ale unor proteine plasmatice (precursori solubili) cu greutate moleculară de 5-25 kD, polimeri care au proprietatea de a forma *structuri fibrilare* insolubile. Au fost identificate până în prezent cel puţin 15 tipuri de precursori (vezi tabelul 1). Cele mai frecvente forme sunt *amiloidoza AL* şi *amiloidoza AA*, care constituie, împreună, peste 95% din cazuri.

Un component constant, ce reprezintă aproximativ 10% din materialul amiloid, este substanţa P sau *SAP* (*serum amyloid pentagonal*), o alfa-globulină serică, al cărei rol fiziologic nu este bine cunoscut (proteină de fază acută?) şi despre care se crede că ar juca un rol de cofactor în formarea fibrilelor. O altă moleculă ce a fost identificată în toate tipurile de amiloid este apolipoproteina-E (*apoE*), care pare să aibă, de asemenea, un rol-cheie în procesul de amiloidogeneză.

12.3.1. Anatomie patologică

În MO, depozitele de amiloid apar ca depozite proteice eozinofile, omogene, acelulare, cu aspect amorf. Amiloidul are o afinitate tinctorială specifică pentru *roşu Congo*; această colorație îi conferă o culoare roz în MO uzuală şi un *dicroism galben-verde*, când examinarea se face în lumină polarizată. În ME se evidenţiază fibrilele de amiloid, care au dimensiuni de 8-12 nm, structură *beta-plisată* antiparalelă şi dispoziţie dezordonată (comparată cu o „grămadă de bolduri împrăştiate pe podea").

12.3.2. Manifestări clinice

Amiloidoza renală se întâlneşte, de regulă, la persoane vârstnice (în medie, 70 ani). Afectarea este predominant *glomerulară* şi se manifestă în 25-30% din cazuri printr-un *sindrom nefrotic*, cu proteinurie neselectivă, dar fără hematurie. Caracteristic, *TA este de obicei scăzută*, din cauza asocierii amiloidozei cardiace (insuficienţă cardiacă), suprarenale (insuficienţă corticosuprarenală) sau a sistemului nervos periferic (neuropatie autonomă). În rinichi, în afara glomerulilor, amiloidoza se poate localiza la nivelul *vaselor* (determinând o insuficienţă renală cu proteinurie absentă sau minimă) sau la nivelul *tubilor* (inducând o acidoză tubulară distală sau un diabet insipid nefrogen).

Tabelul 6. Clasificarea etiologică a amiloidozelor sistemice.

Tip	Precursor	Localizări
Dobândite		
AL	Fragmente de lanţuri uşoare de Ig monoclonale	Rinichi, cord, SN periferic şi autonom, ficat, splină, tub digestiv, ţesuturi moi, glande endocrine
AH	Fragmente de lanţuri grele de Ig monoclonale	Rinichi, cord, ficat, splină
AA	Proteina serică amiloidă A	Rinichi, ficat, tub digestiv, SN periferic şi autonom, glande endocrine
Aβ2M	β2-microglobulina	Os, articulaţii, tub digestiv, cord, vase
ATTR	Transtiretina normală	Cord, ţesuturi moi
Ereditare		
ATTR	Transtiretina mutantă	Cord, corp vitros, SN periferic şi autonom, rinichi
AαFib	Lanţul α al fibrinogenului	Rinichi, splină, ficat
AApoA1	Apolipoproteina A1	Rinichi, ficat, cord, laringe, piele
AApoA2	Apolipoproteina A2	Rinichi, ficat, splină, glande suprarenale
ALys	Lizozimul	Rinichi, tub digestiv, ficat, splină, glande suprarenale, salivare, lacrimale
AGel	Gelsolina	Cornee, nervi cranieni, piele, rinichi
ACys	Cystatina	Vase cerebrale, piele, ganglioni, splină, testicule, glande suprarenale, salivare

Uneori, sindromul nefrotic se poate ameliora sau chiar dispare spontan, dar, mai frecvent, el persistă chiar şi în BCR avansată. Evoluţia poate fi agravată de instalarea unei tromboze de venă renală. Boala evoluează către *BCR terminală* în 5 ani (50%) – 10 ani (80% din cazuri). După iniţierea dializei, durata medie de supravieţuire a pacienţilor este extrem de redusă (70% decedează în mai puţin de 1 an), din cauza complicaţiilor extrarenale, mai ales cardiace, ale bolii.

Manifestările extra-renale sunt multiple, adesea latente:

- *Afectarea cardiacă*: cardiomiopatie restrictivă, insuficienţă cardiacă predominant dreaptă, trombi intraatriali;
- *Afectarea digestivă*: macroglosie, sindrom de malabsorbţie, perforaţii, hemoragii digestive, ocluzie intestinală, hepatomegalie dură, creşterea fosfatazei alcaline;

- *Afectarea sistemului nervos periferic*: neuropatie senzitivo-motorie distală, bilaterală, simetrică, dureroasă;
- *Afectarea sistemului nervos autonom*: hipotensiune arterială ortostatică, impotență, gastropareză, tulburări de tranzit intestinal, sindrom de canal carpian;
- *Afectare endocrină*: insuficiență corticosuprarenală, hipotiroidie;
- *Afectare cutanată*: papule, noduli, echimoze periorbitare, alopecie;
- *Altele*: artropatie, onicodistrofie, hipertrofia glandelor salivare, disfonie.

12.3.3. Diagnostic

Diagnosticul amiloidozei se bazează pe *examenul histologic* al unui fragment tisular biopsiat. Biopsiile viscerale (renală, hepatică) prezintă risc hemoragic crescut. Cele mai accesibile şi mai puțin riscante sunt biopsia rectală, salivară, gingivală sau cutanată şi aspirația cu ac fin a grăsimii subcu-tanate abdominale, care au o sensibilitate diagnostică de 50-80%.

Microscopia optică este, de cele mai multe ori, suficientă pentru diagnosticul de amiloidoză, evidențiind un material eozinofil, amorf, PAS-pozitiv şi cu afinitate pentru *roşu Congo*; demonstrarea birefringenței galben-verzui în lumină polarizată este necesară pentru confirmarea diagnosticului. În ultimii ani, coloraţia *Daylon* este preferată celei cu roşu Congo, având o sensibilitate superioară. Precizarea tipului de precursor (lanțuri uşoare sau lanțuri grele de Ig, fibrinogen, SAA, transtiretină etc.) se face prin imunofluorescență sau imunohistochimie. Microscopia electronică relevă fibrilele caracteristice, de 8-12 nm, subțiri, neramificate, dispuse dezordonat.

La nivel renal, depozitele amiloide apar inițial în mezangiu, apoi de o parte şi de alta a MBG, sub forma unor *noduli* caracteristici. Depozitele sunt localizate predominant în jurul MBG în amiloidoza AL şi în mezangiu în amiloidoza AA. Nu există proliferări celulare. Depozite de amiloid se observă, de asemenea, în pereții vaselor (80%), în membranele bazale tubulare şi în interstițiu (50%). Adesea, se pot asocia depozite de Ig şi C3 (mai ales în amiloidoza AA).

Pentru diagnosticul amiloidozelor sistemice se mai poate folosi *scintigrafia cu SAP marcat cu tehneţiu*, care se fixează în special la nivel splenic, renal, suprarenal şi hepatic, mai puțin la nivel cardiac. Metoda este utilă şi pentru monitorizarea evoluției bolii sub tratament.

12.3.4. Amiloidoza AL

Patogeneza amiloidozei AL (denumită în trecut „amiloidoză primitivă") implică o proliferare patologică a unei *clone de plasmocite medulare*, care secretă o Ig anormală, ale cărei lanțuri uşoare sunt parțial rezistente la proteoliză. Anumite fragmente din regiunea variabilă a acestor *lanțuri uşoare*, cu o masă moleculară de 6-20 kD, constituie precursorii amiloidului; aceste fragmente se asamblează în protofibrile, care apoi se spiralează pentru a forma fibrilele amiloide. Proprietatea

de a forma astfel de structuri este consecinţa fie a unei proteolize anormale, fie a unei secvenţe particulare de aminoacizi, care fac ca aceste fragmente de Ig să fie instabile termodinamic şi predispuse la autoagregare. Mecanismele prin care depozitarea tisulară a amiloidului generează disfuncţii organice sunt necunoscute, dar se pare că proteinele precursoare ar avea efecte citotoxice directe.

Amiloidoza AL se întâlneşte, de obicei, la persoane cu vârsta *peste 50 ani*, fiind rară sub 40 ani. Poate fi primară (în marea majoritate a cazurilor) sau asociată unui mielom multiplu (10-15%). Este cea mai frecventă formă de amiloidoză în ţările occidentale.

Organele cele mai afectate sunt *cordul* şi *rinichiul*, dar aproape orice alt organ sau sistem pot fi implicate (cu excepţia creierului). La nivel renal, alături de afectarea glomerulară, manifestată adesea prin sindrom nefrotic, afectarea vasculară şi tubulară sunt frecvente. Lanţurile uşoare de Ig depozitate renal sunt cel mai adesea (75%) de tip *lambda*.

Diagnosticul de amiloidoză AL necesită (1) evidenţierea prezenţei amiloidului printr-un *examen histologic* şi (2) demonstrarea discraziei plasmocitare, ce presupune, la rândul său, *detectarea lanţurilor uşoare de Ig monoclonală în ser sau/şi în urină*. Fiind însă prezentă în cantitate mică în comparaţie cu cea din mielom, paraproteina din amiloidoză este rareori evidenţiată prin electroforeza obişnuită a proteinelor serice sau urinare. Singurele metode de diagnostic suficient de sensibile sunt electroforeza cu imunofixare şi testul de depistare imunonefelometrică a lanţurilor uşoare libere (FLC). Totuşi, imunofixarea poate stabili doar un diagnostic calitativ al paraproteinemiei, în vreme ce testul FLC (de peste 10 ori mai sensibil) realizează, în plus, o evaluare cantitativă a paraproteinemiei, fiind astfel util nu numai pentru diagnosticul bolii, ci şi pentru monitorizarea evoluţiei şi a răspunsului la tratament. În combinaţie, imunofixarea şi testul FLC pot detecta prezenţa paraproteinei în 99% din cazuri. În situaţiile rare în care paraproteina nu poate fi detectată, se indică *biopsia de măduvă osoasă*; aceasta relevă o *proliferare clonală de plasmocite* atipice, moderată (care nu depăşeşte 5–10% din celularitatea medulară).

Evoluţia bolii este nefastă; jumătate dintre bolnavi decedează în primul an de la diagnostic, majoritatea ca urmare a *insuficienţei cardiace*. Alte complicaţii severe sunt *insuficienţa renală* şi *infecţiile*. Uneori, cazurile care supravieţuiesc un timp mai îndelungat (fără afectare cardiacă) dezvoltă un *mielom multiplu*.

Tratamentul amiloidozei AL are ca obiectiv esenţial eradicarea clonei de plasmocite producătoare de lanţuri uşoare de Ig monoclonale, iar mijloacele terapeutice folosite sunt similare celor din mielomul multiplu.

Până în urmă cu 15-20 ani, singurul tratament disponibil era chimioterapia cu *prednison + melfalan P.O.*, în cicluri lunare multiple (similar regimului Alexanian, utilizat în mielomul multiplu). Acest tratament poate scădea proteinuria, dar are beneficii modeste din punct de vedere hematologic, histologic şi al supravieţuirii pacienţilor.

Strategia modernă, mai agresivă, constă în administrarea de *melfalan în doze mieloablative* (140-200 mg/m^2), urmată de *transplant autolog de celule-stem* (MDM/TACS). Rezultatele acestei terapii sunt superioare regimului clasic, cu obţinerea remisiunii hematologice complete (dispariţia lanţurilor uşoare monoclonale) şi a

proteinuriei la o mare parte dintre pacienți. Pe de altă parte, rata mortalității asociate toxicității acestui tratament este mai mare la pacienții cu amiloidoză AL (care au afectări organice multiple) decât la cei cu mielom sau cu alte hemopatii maligne. Totuși, MDM/TACS a devenit în ultimii ani *tratamentul de primă linie* al amiloidozei AL la cazuri selecționate, mai ales în centrele specializate, cu experiență, unde rata deceselor imputabile terapiei este sub 5%.

O alternativă din ce în ce mai mult utilizată, cu rezultate bune, constă în *melfalan P.O.* (0,22 mg/kg/zi) în asociere cu *dexametazonă* (40 mg/zi), în cicluri lunare de câte 4 zile (Mel/Dex). Acest tratament are avantajul că nu necesită colectarea de celule-stem și nu induce citopenii severe; pe de altă parte, corticoterapia prelungită în doze mari poate induce retenție hidro-salină și miopatie, iar rezultatele hematologice pe termen lung sunt neclare. Regimul Mel/Dex poate fi recomandat pacienților care nu întrunesc criteriile de eligibilitate pentru MDM/TACS. La astfel de pacienți pot fi luate în considerare și alte regimuri chimioterapice specifice mielomului multiplu, precum cele bazate pe *talidomidă*, *lenalidomidă* sau *bortezomib*.

12.3.5. Amiloidoza AA

Numită și „amiloidoză secundară", amiloidoza AA este asociată cu diverse boli inflamatorii, infecțioase sau neoplazice cronice (vezi tabelul 7). Cauzele principale sunt variabile de la o țară la alta; astfel, poliartrita reumatoidă este pe primul loc în statele occidentale (97% din cazuri în Japonia), în timp ce în Turcia predomină febra mediteraneană familială (94%), iar în India, tuberculoza (72%).

Precursorii amiloidului AA sunt, de fapt, izoformele SAA1 și SAA2 ale SAP, care este sintetizat de către ficat sub acțiunea unor citokine proinflamatorii. Factorii ce favorizează geneza amiloidului nu sunt bine cunoscuți.

Din punct de vedere clinic, manifestările renale sunt pe primul plan. Afectarea hepatică, splenică și cardiacă sunt mai rare, adesea latente, iar macroglosia lipsește. Amiloidoza renală, odată instalată, evoluează destul de rapid spre BCR terminală. Supraviețuirea pacienților în dializă este redusă, din cauza malnutriției, a afectării cardiace și digestive și a hipotensiunii arteriale, ce favorizează trombozele repetate ale accesului vascular. După transplant renal, amiloidoza AA recidivează pe rinichiul grefat în 20-30% din cazuri.

Tratamentul cauzei (de pildă, exereza unor bronșiectazii sau tratamentul imunosupresor al poliartritei reumatoide) permite ameliorarea sau stabilizarea unor manifestări clinice, dar cu totul excepțional duce la dispariția depozitelor amiloide. Tentativele de tratament cu colchicină nu au dat rezultate semnificative. *Eprodisatul* este un agent terapeutic mai nou, cu structură moleculară asemănătoare heparan-sulfatului, capabil să inhibe interacțiunile dintre fibrilele de amiloid AA și gluco-zaminoglicani (interacțiuni ce joacă un rol important în formarea fibrilelor și în stabilitatea lor tisulară). S-a demonstrat că eprodisatul poate diminua rata deteriorării funcției renale, dar nu influențează proteinuria. În amiloidoza AA asociată poliatritei reumatoide, rezultate bune au fost obținute cu agenți *anti-TNF-α* (etanercept).

Tabelul 7. Afecţiuni ce se pot complica cu amiloidoză AA.

1. Boli inflamatorii cronice:
Poliartrita reumatoidă, mai ales forma juvenilă
Spondilita ankilozantă
Artrita psoriazică
Altele: boala Behçet, sindromul Reiter, boala Crohn, rectocolita hemoragică, febra mediteraneană familială
2. Boli infecţioase cronice:
Bronşiectazii
Tuberculoză
Lepră
Osteomielită
Mucoviscidoză
3. Neoplazii
Cancere viscerale (mai ales, renal)
Boala Hodgkin

12.3.6. Febra mediteraneană familială (maladia periodică)

Este o afecţiune *ereditară*, întâlnită în ţările din estul bazinului mediteranean, unde reprezintă cauza cea mai frecventă de amiloidoză. Se datorează unei mutaţii autosomal recesive a genei unei proteine („marenostrina"), care joacă rolul unui reglator intranuclear al transcripţiei peptidelor inflamatorii. Clinic, boala debutează în copilărie sau adolescenţă şi se manifestă prin accese, ce survin la intervale neregulate, cu *febră* (până la 40°C) şi *crize dureroase* intense, care durează 1-4 zile şi dispar apoi spontan, pacienţii fiind asimptomatici între crize. Durerile sunt asociate cu *inflamaţia seroaselor*: pleurită (uneori cu revărsat lichidian), peritonită (ce poate mima un abdomen chirurgical), sinovită (mono- sau poliartrită a articulaţiilor mari, care dispare fără sechele). Uneori, mai pot apare: pericardită, orhită, mialgii sau erupţii cutanate. Boala se complică, în 30-60%, cu o *amiloidoză de tip AA*, ce afectează în special rinichii şi splina. Tratamentul constă în *colchicină*, 1-2 mg/zi. Colchicina previne crizele şi apariţia amiloidozei, iar la pacienţii cu afectare renală constituită, întârzie evoluţia insuficienţei renale şi a altor complicaţii extra-renale.

Bibliografie selectivă

- Baur-Chaubert A., Delacrétaz F., Schmidt P. M. Myélome multiple. *Schweiz Med Forum* 2005; 5:309–316.
- Berden J. H. M., Assmann K. J. M. Chapter 11: Renal involvement in collagen vascular diseases and dysproteinemias. In *Atlas of diseases of the kidney*, Schrier RW series ed., volume 4, Klahr S, volume ed. http://www.kidneyatlas.org/book4/adk4-11.pdf.

- Cook L., Macdonald D. H. C. Management of paraproteinaemia. *Postgrad Med J* 2007; 83:217–223.
- Decaux O., Laurat E., Perlat A., Cazalets C., Jego P., Grosbois B. Systemic manifestations of monoclonal gammopathy. *Eur J Intern Med* 2009; 20(5):457–461.
- Dember L. M., Hawkins P. N., Hazenberg B. P. *et al.* Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356:2349–2360.
- Dember L, M. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17(12):3458–3471.
- Dember L. M. Modern treatment of amyloidosis: unresolved questions. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:469–472.
- Dimopoulos M. A., Terpos E., Chanan-Khan A. *et al.* Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28(33):4976–4984.
- Falk R. H., Comenzo R. L., Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med*, 1997; 337(13):898–909.
- Gertz M. A., Lacy M. Q., Dispenzieri A., Hayman S. R. Amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4):709–727.
- Gertz M. A., Zeldenrust SR. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4(2):91–98.
- Gertz M. A. Managing myeloma kidney. *Ann Intern Med* 2005;143:835–837.
- Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *UK Myeloma Forum*, 2004; 125:681–700.
- Harousseau J. L., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4):97–99.
- Haubitz M., Peest D. Myeloma – new approaches to combined nephrological–haematological management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 582–590.
- Heher E. C., Goes N. B., Spitzer TR *et al.* Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood* 2010; 116:1397–1404.
- Herrera G. A., Turbat-Herrera EA. Renal diseases with organized deposits: an algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:512–531.
- Jaccard A., Moreau P., Leblond V. *et al.* High-dose melphalan *versus* melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357:1083–1093.
- Jourde-Chiche N., Dussol B., Daniel L. Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique. *Rev Med Interne* 2010; 31(10):685–696.
- Korbet S. M., Melvin M., Schwartz M. M. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2533–2545.
- Kyle R. A., Rajkumar S. V. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351:1860–1873.
- Leung N., Rajkumar V. Renal manifestations of plasma cell disorders. *Am J Kidney Dis 2007*; 50(1):155–165.
- Mougenot B., Ronco P. La biopsie rénale dans les dysprotéinémies et les cryoglobulinémies. En *La biopsie rénale*, Droz D & Lantz B, eds. Editions Inserm, 1996.
- Nishi S., Alchi B., Imai N., Gejyo F. New advances in renal amyloidosis. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12(2):93–101.

- Noël L. H. Amylose systémique: diagnostic en pratique. *Nephrol Ther* 2010; 6(2):88–96.
- Ronco P. M., Acouturier P., Mougenot B. Kidney involvement in plasma cell dyscrasias. In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3rd edition. Davison, Cameron, Grünfeld et al, eds. Oxford University Press, New York, 2005.
- Sanchorawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1331–1341.

CAPITOLUL 13

NEFROPATIILE TUBULO-INTERSTIŢIALE

Interstiţiul reprezintă 15% şi tubii renali 65% din volumul renal. Dată fiind această întindere, se poate aprecia importanţa nefropatiilor interstiţiale printre suferinţele renale cu risc de progresie spre boala renală cronică.

13.1. DEFINIŢII

Patologia tubulointerstiţială renală se referă:

- fie la afectarea primară a acestui compartiment (cu agresiunea iniţială la nivel tubulointerstiţial);
- fie la leziunile tubulointerstiţiale "de însoţire" din afectarea glomerulară şi din cea vasculară.

În ceea ce priveşte cea de-a doua categorie, aceasta se corelează cu prognosticul afectării glomerulare, fiind un indicator fidel al nivelului de ireversibilitate (fibroza interstiţială, atrofia tubulară).

În ceea ce priveşte afectarea primitivă de la nivel tubulointerstiţial, aceasta apare în urma a diferite tipuri de agresiune având drept ţintă primară tubii şi interstiţiul.

Astfel, **cauzele de nefropatie tubulointerstiţială**, fie ea acută sau cronică, sunt:

- obstrucţia;
- infecţia;
- agresiunea toxică – inclusiv cea medicamentoasă;
- ischemia;
- agresiunea metabolică – diabetul zaharat, hiperuricemia;
- iradierea;
- agresiunea de tip imunologic;
- agresiunea de tip infiltrat celular din sindroamele limfoproliferative.

În funcţie de ţinta mai precisă a agresiunii se deosebesc:

- *necroza tubulară acută* – în care modificările interesează în special tubii şi coexistă doar un grad redus de afectare (inflamaţie) interstiţială;

- *nefrita interstiţială* când predomină inflamaţia de la nivel interstiţial fără sau cu discretă afectare tubulară;
- *nefrita tubulointerstiţială* – termen potrivit pentru situaţia frecvent întâlnită în care coexistă în proporţii egale afectarea tubulară şi interstiţială;
- în cazul *leziunilor cronice*, prezenţa atrofiei tubulare şi a fibrozei interstiţiale nivelează diagnosticul, fiind foarte greu de precizat care au fost tipul şi ţinta iniţială ale agresiunii şi mecanismul patogenic.

Pe lângă formele descrise mai sus, Organizaţia Mondială a Sănătăţii a elaborat o altă clasificare care ia in consideraţie etiologia, histologia şi trăsăturile clinice ale nefropatiilor tubulointerstiţiale (vezi tabelul 1).

Tabelul 1. Clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii a nefropatiilor tubulointerstiţiale.

Infecţia
- Nefrite tubulointerstiţiale acute infecţioase – pielonefrita acută
- Nefrite tubulointerstiţiale acute infecţioase asociate cu infecţii sistemice
- Nefrite tubulointerstiţiale cronice infecţioase – pielonefrita cronică
- Infecţii renale specifice

Nefrite tubulointerstiţiale determinate de medicamente
- Acute prin acţiunea directă tubulotoxică a medicamentului
- Prin hipersensibilitate la medicamente
- Prin agresiune cronică

Nefrite tubulointerstiţiale asociate cu boli imunologice
- Determinate de anticorpi împotriva antigenelor tubulare
- Determinate de complexe imune
- Determinate sau în asociere cu hipersensibilitatea mediată celular
- Determinate de hipersensibilitate imediată (IgE)

Uropatie obstructivă
Nefropatia de reflux
Nefrite tubulointerstiţiale asociate cu necroza papilară
Nefrite tubulointerstiţiale determinate de metale grele
Suferinţa /necroza tubulară acută toxică, ischemică
Nefropatia tubulointerstiţială determinată de cauze metabolice
Patologie tubulointerstiţială cu caracter ereditar
Nefrite tubulointerstiţiale asociate cu boli neoplazice
Leziuni tubulointerstiţiale asociate leziunilor glomerulare sau/şi vasculare
Nefropatia endemică balcanică – agresiune toxică determinată de *Aristolochia*

Termeni – abrevieri

Infiltratul cu celule inflamatorii este prezent în toate formele de afectare tubulointerstiţială, astfel încât termenii consacraţi pentru acest tip de afectare renală sunt nefrita tubulointerstiţială, boala tubulointerstiţială sau nefropatia

tubulointerstiţială. Prescurtarea utilizată în mod curent, dupa termenul din limba engleză, semnificând acelaşi grup de afecţiuni este TIN (*tubulointerstitial nephritis*).

NIA este abrevierea utilizată pentru nefrita interstiţială acută.

13.2. EPIDEMIOLOGIE

TIN cronice primitive (cu conservarea glomerulului) reprezintă 10-15% din totalul de boli renale în lume, în SUA. În ţările balcanice, Slovenia, Bosnia, Croaţia, România, Bulgaria unde există nefropatia balcanică, procentul este probabil mult mai mare, însă nu există o evaluare epidemiologică concludentă. Nefrita interstiţială acută este obiectivată la 15-27% dintre biopsiile efectuate pentru evaluarea pacienţilor cu insuficienţă renală acută.

13.3. NEFRITELE TUBULOINTERSTIŢIALE CRONICE – TRĂSĂTURI GENERALE

TIN cu evoluţie cronică sunt, de asemenea, (vezi mai sus): primitive şi de însoţire a afectării glomerulare.

13.3.1. Etiopatogenie

Interstiţiul renal este dispus în spaţiul peritubular şi cel periarterial. "Cantitatea" de interstiţiu se modifică de la cortex spre papilă. La nivelul cortexului marea majoritate a spaţiului peritubular este ocupată de capilarele peritubulare, motiv pentru care există puţin spaţiu disponibil pentru interstiţiu. La nivelul medularei însă există cantitate semnificativ mai mare de ţesut interstiţial format din celule, fibrile şi matrice.

În TIN cronice, indiferent de tipul de agresiune iniţială, de regulă prin persistenţa sau/şi repetarea acesteia, se iniţiază şi progresează procesul de fibroză.

Contextul etiologic al TIN cronice primitive este variat. Afecţiunile în cadrul căreia se asociază frecvent nefropatia tubulointerstiţială cronică primitivă sunt redate în tabelul 2.

În TIN cronice primitive iniţierea procesului de fibrogeneză are loc de cele mai multe ori la nivelul celulei epiteliale tubulare. Atât agresiunea de tip citotoxic direct, cât şi cea de tip imunologic, se soldează cu apariţia inflamaţiei la nivelul epiteliului tubular, cu iniţierea chemotactismului şi activării celulelor inflamatorii, având drept consecinţă perturbarea regenerării celulare normale de la nivelul epiteliului tubular. Survin consecinţe morfologice şi funcţionale. Printre cele funcţionale se numără şi intensificarea amoniogenezei de la nivelul tubular care determină activarea complementului pe calea alternativă cu suplimentarea citotoxicităţii şi inflamaţiei. Inflamaţia şi pierderile celulare de la nivel tubular determină iniţierea procesului de fibrogeneză şi implică în acest proces şi celulele de la nivelul interstiţiului renal.

Tabelul 2. Afecţiuni associate frecvent cu nefropatie tubulo-interstiţiala cronică.

Boli imunologice	Obstrucţie de tract urinar	Boli hematologice	Diverse	Boli ereditare	Boli endemice
LES	Reflux vezico-ureteral	Siclemie	Nefroscleroza	Rinichiul spongios	
Sdr Sjögren	Obstrucţie mecanică	Mielom multiplu	Nefrita de iradiere	Boala polichistică renală	Nefropatia balcanică
Rinichi transplantat		Sindrom mielo-proliferativ	Diabet zaharat		
Crioglobulinemie		Anemie aplastică	Vasculite		
Sindrom Goodpasture			Boală ateroembolică		
Amiloidoza					
Pielonefrita					

Infecţii	Medica-mente	Metale grele	Boli metabolice	Boli granulo-matoase	TIN idio-patică
Sistemice	Analgezice	Plumb	Hiperuricemia - hiperuri-cozuria	Tuberculoza	
Renale	Ciclospo-rina	Cadmiu	Hipercal-cemia - hipercalciuria	Sarcoidoza	
Bacteriene	Nitrozureea		Hipopota-semii cronice	Boala Wegener	
Virale	Cisplatin				
Cu micobacterii	Litium				
	Multe altele				

Celulele interstiţiale sunt de două tipuri:

- *tip I – fibroblaste*, cu rol fiziologic în remanierea, formarea şi degradarea matricei interstiţiale; în condiţii de agresiune tubulointerstiţială participă la iniţierea procesului de fibroză.
- *tip II – celule mononucleate* derivate din macrofage cu rol de fagocitoză, rol imunologic (prezentarea antigenică), şi de chemotactism (pentru celulele inflamatorii); în caz de instalare a suferinţei tubulointerstiţiale cronice, această capacitate fiziologică le permite să susţină procesul de fibrogeneză.

În TIN cronice ce însoţesc glomerulopatiile primitive, iniţierea inflamaţiei şi a fibrogenezei are loc în spaţiul intratubular datorită prezenţei proteinuriei rezultată prin viciul de filtrare glomerulară.

Suferinţa vasculară poate fi de asemenea implicată în instalarea TIN, fibrogeneza fiind declanşată de către ischemie. Cea mai frecventă cauză de TIN cronică prin acest mecanism este hipertensiunea arterială.

Suferinţa epiteliului tubular renal este pivotul central al mecanismului de instalare a TIN cronice indiferent de etiologie şi de tipul iniţial de agresiune. Din acest punct se iniţiază fibrogeneza, consecinţele morfologice fiind atrofia tubulară şi fibroza interstiţială.

Odată produsă fibroza interstiţiului renal, aceasta amplifică suferinţa renală prin:

- întreţinerea degradării tubulare: înlocuirea interstiţiului cu ţesut fibroscleros afectează perfuzia vasculară a tubilor adiacenţi determinând degradarea lor prin leziuni de tip ischemic (disfuncţie tubulară şi suferinţă ischemică progresivă);
- este prejudiciat transportul de substanţe absorbite sau secretate dinspre tubi spre vase care se realizează prin traversarea interstiţiului;
- alterarea multiplelor funcţii ale rinichiului în care este implicat interstiţiul: sinteza de eritropoetină, producţia de prostaglandine, metabolismul fosfocalcic.

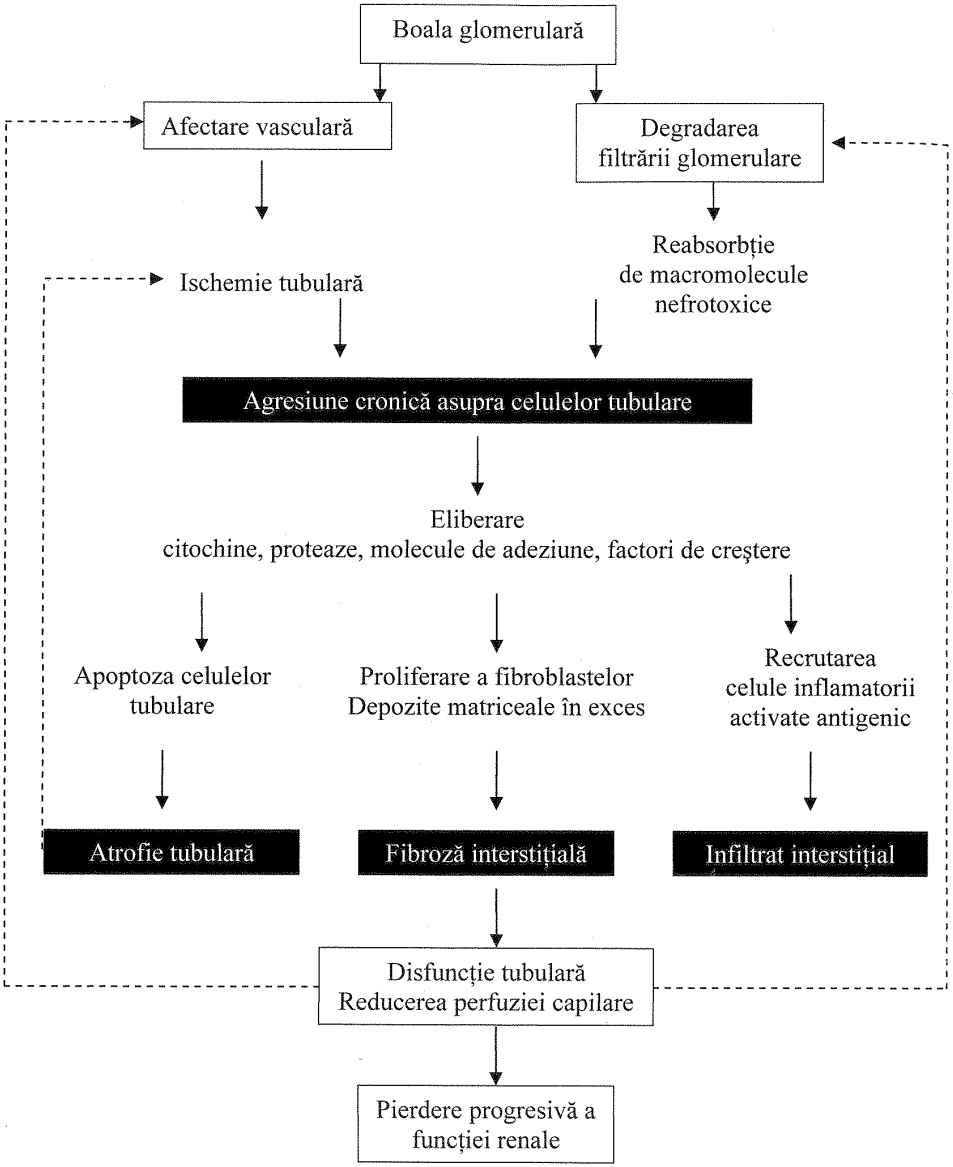
13.3.2. Diagnosticul TIN cronice

Independent de etiologie, TIN cronică determină pierderea treptată a funcţiei renale. Evaluarea oricărei insuficienţe renale trebuie să includă şi căutarea TIN.

Deşi diagnosticul de certitudine se stabileşte în urma examinării morfopatologice, există câteva *elemente sugestive* pentru prezenţa TIN:

- debutul insidios, evoluţia lentă;
- diferenţe faţă de afectarea glomerulară şi vasculară - absenţa retenţiei hidrosaline şi în consecinţă a hipertensiunii arteriale şi a edemelor, absenţa proteinuriei sau valori modeste ale acesteia (1-2g/24 h), absenţa hematuriei glomerulare;
- prezenţa sau nu a leucocituriei caracterizează sedimentul urinar ca fiind activ sau inactiv, sedimenul urinar activ cu leucocituriе, cilindri leucocitari, dar cu examen bacteriologic negativ sugerează diagnosticul de nefrită interstiţială acută, în timp ce sedimentul urinar inactiv este sărac, fără sau cu minimă leucociturie şi sugerează existenţa nefropatiei interstiţiale cronice cu fibroză interstiţială şi atrofie tubulară deja constituite;
- proteinuria poate exista cu valorile mai sus menţionate; este consacrat termenul de *proteinuria tubulară* care deseori nu este decelată la examinarea cu bandeleta urinară (impresionabilă doar pentru albumine); este constituită din proteine cu greutate moleculară mică: lanţuri uşoare de imunoglobuline, alfa 2- macroglobuline; survine ca urmare a incapacităţii tubului proximal de a cataboliza aceste proteine care sunt normal filtrate în cantitate mică.

Manifestările cu un grad mai înalt de specificitate pentru diagnosticul de TIN sunt determinate de disfuncţiile tubulare (vezi tabelul 3).



Reprezentare schematică a patogenezei nefritei tubulointerstiţiale cronice prin agresiune tubulară iniţială (casetele de text cu fond închis la culoare) sau/şi secundară afectării glomerulare.

Tabelul 3. Caracteristici ale disfuncţiei tubulare în nefropatiile tubulointerstiţiale cronice funcţie de sediul agresiunii.

Sediul agresiunii	Etiologia	Manifestarea disfuncţiei tubulare
Corticala renală		
Tubul proximal	Metalele grele Mielomul multiplu Boli imunologice Cystinoza	↓reabsorbţiei: bicarbonatului, glucozei, acidului uric, fosfatului, aminoacizilor
Tubul distal	Boli imunologice Granulomatoze Boli ereditare	↓secreţiei: ionului de hidrogen, ionului de potasiu
	Hipercalcemia Obstrucţii de tract urinar Siclemia Amiloidoza	↓reabsorbţiei sodiului
Medulara renală	Nefropatia fenacetinică Siclemia Tulburări ale metabolismului acidului uric Hipercalcemia Infecţia Boli ereditare Granulomatoze	Tulburări de concentrare a urinii ↓reabsorbţiei sodiului
Papila	Nefropatia fenacetinică Diabetul zaharat Infecţii Obstrucţia de căi urinare Siclemia Grefa renală	Tulburări de concentrare a urinii ↓reabsorbţiei sodiului

Leziunile de la nivelul corticalei determină afectarea tubului proximal sau/şi distal. Leziunile de la nivelul medularei determină afectarea ansei Henle şi a canalului colector, expresia clinică şi paraclinică fiind în relaţie cu caracteristicile funcţionale ale porţiunii de tub renal.

La nivelul tubului proximal se asigură: reabsorbţia bicarbonatului, a aminoacizilor, a fosfaţilor, a glucozei, a acidului uric. Afectarea acestuia se exprimă prin: pierderi urinare de bicarbonat (acidoza tubulară renală de tip proximal), glucozuria, beta2-microglobulinuria, aminoaciduria, uricozuria.

Tubul distal asigură secreţia ionului de hidrogen, potasiu, reglează cantitatea finală de sodiu care va fi eliminată; afectarea lui determină acidoză tubulară renală de tip distal, hiperpotasemie, pierdere de sare.

Afectarea medularei şi a papilei determină diabet insipid nefrogen manifestat prin poliurie şi nicturie.

Există factori de agresiune cu tropism pentru o anumită zonă (ex. aminoglicozidele

pentru tubul proximal), însă deseori agresiunea este neselectivă şi determină apariţia de elemente semiologice intricate. Decelarea unei disfuncţii tubulare trebuie să ridice suspiciunea existenţei TIN şi să orienteze investigaţiile spre obiectivarea ei; în fazele precoce înlăturarea unei cauze toxice sau tratamentul unei maladii sistemice poate contribui în mod esenţial la conservarea funcţiei renale reziduale.

13.3.3. Nefropatia balcanică

Această nefropatie interstiţială cronică evoluează astfel:

- cu un istoric al diagnosticului care datează din anul 1956;
- cu caracter endemic în zona geografică limitată ;
- lent progresiv şi paucisimptomatic, către boală renală cronică şi insuficienţă renală;
- cu agregabilitate familială dar evident în relaţie cu menţinerea membrilor din aceeaşi familie în aceleaşi condiţii de mediu;
- din punct de vedere histologic, cu importantă fibroză în absenţa inflamaţiei;
- cu etiologie încă neclară, dar cu dovezi pentru diferiţi factori etiologici care îşi influenţează reciproc exprimarea; se afirmă existenţa unei predispoziţii genetice care explică instalarea bolii doar în condiţii de expunere la factori de mediu prezenţi în zona geografică caracteristică;
- deseori coexistă tumori uroteliale cu orice localizare, dar în special înalte.

În ceea ce priveşte zona geografică în care nefropatia balcanică se exprimă, aceasta cuprinde exclusiv sate grupate cu caracter de focar pe malul Dunarii, în ţările balcanice - Bosnia, Bulgaria, Croaţia, România şi Serbia.

Agregabilitatea familială este evidentă pentru marea majoritate a cazurilor diagnosticate ceea ce a determinat iniţial **supoziţia că este o boală cu transmitere genetică.** Această presupunere a fost însă contrazisă de următoarea observaţie: un individ provenit din sarcină gemelară, nativ din zona afectată a fost strămutat în altă zonă geografică, la distanţă; la acesta boala nu s-a exprimat, în timp ce la fratele său geamăn, rămas în zona de risc, nefropatia endemică balcanică s-a instalat şi a evoluat tipic.

Această observaţie a atras atenţia asupra faptului că nu este o boală cu transmitere genetică ci corespunde doar unui genotip care predispune la instalare, individul cu risc fiind vulnerabil la anumiţi factori de risc ce acţionează în mod caracteristic în zona geografică menţionată. S-a demonstrat afectarea în principal la nivelul cromozomului 3 dar şi la nivelul cromozomilor 12 şi 16.

În ceea ce priveşte factorii de mediu care acţionează ca factori trigger au existat numeroase supoziţii. Argumente solide au susţinut implicarea următorilor factori din mediu:

- *ochratoxina A* (OTA) produs toxic al unei micromicete *Aspergillus* ori *Penicillium* care poate contamina hrana. Această micotoxină contaminează frecvent hrana oamenilor şi animalelor, fiind descrise şi alte tipuri de afectare renală ce ar fi probabil asociate cu această expunere: afectare renală la porci în

Europa de Vest, nefropatie interstiţială cu caracter endemic în Tunisia (descrisă în anii 1990), nefropatia interstiţială karyomegalică, toate acestea cu trăsături clinice şi histologice similare cu cele ale nefropatiei endemice balcanice. Un contraargument în ceea ce priveşte implicarea ochratoxinei este considerată prezenţa ei aproape ubicuitară în alimente cu absenţa manifestărilor renale la marea majoritate a indivizilor expuşi; predispoziţia genetică a indivizilor din zonele de endemie poate însă explica diferenţa de reactivitate;

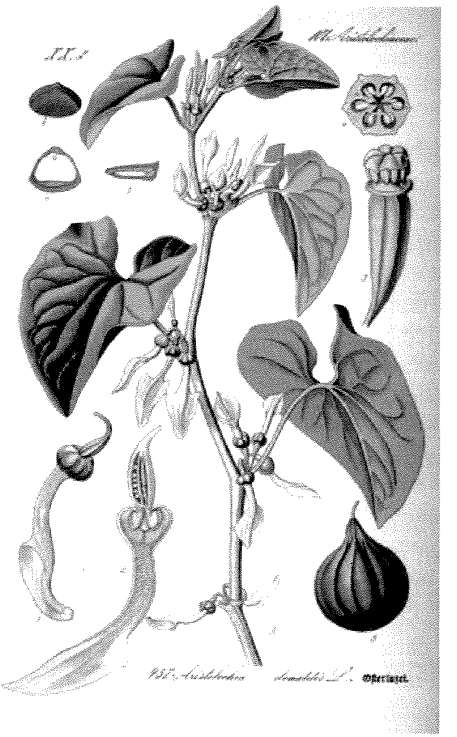


Figura 1. Aristolochia clematitis.

- *acidul aristolochic*, un toxic care provine din seminţele de *Aristolochia clematitis* (vezi figura 1). Această plantă parazitează lanurile de cereale din zona endemică iar seminţele ei ajung să fie măcinate împreună cu cele de cereale atunci când, în special în condiţii de agricultură empirică, nu sunt separate de acestea. Incriminarea acestei plante ca agent etiologic al nefropatiei endemice balcanice datează din 1967. După mulţi ani de incertitudine, în 1993 în Belgia, odată cu diagnosticarea "nefropatiei indusă de ierburile chinezeşti" potenţialul nefrotoxic al plantei *Aristolochia clematitis* a fost reafirmat. Nefropatia menţionată, interstiţială cronică, a fost determinată de folosirea în

cadrul unui tratament de reducere a greutăţii corporale a unor plante chinezeşti. Printr-o eroare, în locul plantei prescrise – *Stephania tetrandra* ('Han Fang-ji') a fost folosită *Aristolochia fangchi* ('Guang Fang-ji'), sursă de acid aristolochic care s-a dovedit inductor de nefropatie interstiţială cronică cu trăsături asemănătoare nefropatiei balcanice. Coincidenţa aceasta a declanşat cercetări suplimentare, ceea ce a dus la următoarele observaţii: acidul aristolochic administrat cailor ca animale de experienţă determină nefropatie interstiţială cronică; administrat în Japonia la om ca tratament pentru dermatita atopică a determinat nefropatie interstiţială cronică. În paralel s-a demonstrat prezenţa modificărilor chimice caracteristice determinate de acidul aristolochic – aristolactam covalent în urma reacţiei dintre acidul toxic şi ADN, la nivelul epiteliului tubular renal al persoanelor afectate. De asemenea s-a demonstrat efectul carcinogenetic al acestuia cu efect remanent după oprirea expunerii, ceea ce se corelează cu apariţia tumorilor uroteliale din cadrul nefropatiei endemice balcanice. Consecinţă a acestor întâmplări, experimente şi observaţii, în prezent pare că se constituie o nouă entitate – "nefropatia indusă de acidul aristolochic". Din punct de vedere al expunerii populaţiei din Balcani, industrializarea şi ierbicidarea au determinat deja reducerea semnificativă a cazurilor de nefropatie endemică balcanică şi se speră la o imbunătăţire în continuare;

- *lignitul Pliocene* – este de asemenea un factor posibil implcat în instalarea şi progresia acestei nefropatii interstiţiale cronice. S-a constatat că în zonele endemice există exploatări ale acestui cărbune, iar conţinutul solului în care se găseşte determină contaminarea fântânilor folosite ca sursă de apă de către populaţie;
- diferite infecţii virale: coronavirusuri, *Bunyaviridae* (Hanta virus, Flavivirus West Nile) pentru care s-au găsit dovezi imunologice, pot acţiona ca factori trigger şi de asemenea pot fi consideraţi implicaţi în oncogenitatea care însoţeşte semnificativ evoluţia nefropatiei balcanice.

În concluzie, se poate afirma despre această boală că:

- se manifestă încă în prezent, deşi numărul de cazuri declarate este în scădere – posibil prin abandonarea subiectului de studiu în relaţie cu evoluţia socio-economică din zona geografică în care se exprimă;
- etiologia pare să fie plurifactorială;
- necesită o identificare corectă a cazurilor, un diagnostic adecvat, o continuare a studiilor în ceea ce priveşte etiologia, prevenţia şi tratamentul precoce.

13.3.4. Obstrucţia de căi urinare şi refluxul vezicoureteral/vezicorenal

Indiferent de etiologie, în obstrucţia de căi urinare survin modificări importante la nivelul interstiţiului. Din punct de vedere al patogeniei şi al consecinţelor asupra tubilor şi interstiţiului obstrucţia mecanică şi refluxul vezicorenal sunt asemănătoare. De menţionat că în ceea ce priveşte refluxul trebuie luate în consideraţie ambele variante etiologice: refluxul care survine ca urmare a incompetenţei valvei

uretrovezicale şi refluxul secundar hipertoniei vezicale la persoane cu vezică neurologică hipertonă.

Există două verigi patogenice care explică instalarea nefritei tubulointerstiţiale cronice asociată obstrucţiei şi refluxului:

- Inflamaţia
- Ischemia

13.3.4.1. În ceea ce priveşte ***iniţierea şi întreţinerea inflamaţiei***, succesiunea de evenimente este: dilatare tubulară cu afectarea epiteliului tubular → potenţial antigenic al celulelor epiteliale tubulare → iniţierea inflamaţiei → apariţia infiltratului macrofagic şi limfocitar la nivelul corticalei renale → instalarea şi progresia treptată a fibrozei → reducerea semnificativă a dimensiunilor rinichiului → repercusiuni funcţionale.

Fibroza survine şi în absenţa infecţiei. Când se adaugă şi infecţia aşa cum se întâmplă frecvent atât în obstrucţia mecanică cât şi în refluxul vezicorenal, aceasta acţionează ca un factor de agravare şi precipitare atât prin suplimentarea antigenităţii cât şi prin efectul citotoxic direct. În urma intervenţiei episoadelor infecţioase, fibroza este mai rapidă şi mai extinsă.

În refluxul vezicorenal afectarea tubulointerstiţială depinde de gradul de incompetenţa a valvei ureterovezicale, mărimea insultei prin presiune şi durata de expunere a rinichiului la această agresiune.

13.3.4.2. În ceea ce priveşte a doua componentă patogenică – ***ischemia***, aceasta determină afectarea glomerulară de însoţire din nefropatia obstructivă. Se exprimă de regulă prin prezenţa proteinuriei modeste, iar din punct de vedere histologic corespunde sclerozei glomerulare şi fibrozei periglomerulare.

Rareori afectarea vasculară şi glomerulară din nefropatia obstructivă se conturează ca glomeruloscleroză focală şi segmentală şi hialinoză, situaţie în care se exprimă ca proteinurie nefrotică şi declin rapid al funcţiei renale.

13.3.5. Pielonefrita cronică

Este un termen diagnostic folosit pentru situaţia în care există leziuni cronice la nivelul parenchimului renal rezultate în urma agesiunii infecţioase (vezi figura 2). Emiterea acestui diagnostic este în general excesivă şi inadecvată conceptului actual în ceea ce priveşte relaţia dintre infecţie şi dezvoltarea leziunilor ireversibile de la nivel tubulointerstiţial. De multe ori diagnosticul de pielonefrită cronică este afirmat fără acoperire, în condiţiile evoluţiei unei nefropatii interstiţiale cronice de altă etiologie, dificil de identificat. Pentru a-l folosi corect este necesară înţelegerea corectă a următoarelor aspecte:

- rolul infecţiei bacteriene ca determinant major al pielonefritei acute este cert; în ceea ce priveşte însă rolul infecţiilor recurente în dezvoltarea disfuncţiei renale cronice există îndoieli justificate;

Figura 2. Pielonefrita cronică - aspect macroscopic al rinichiului decapsulat. Alternanţa de noduli şi zone retractile ce corespund cicatricelor.

- progresia de la infecţia acută la pielonefrita cronică, adica la atrofia cronică care caracterizează leziunea cronică, nu poate fi considerată ca un efect direct al infecţiei recurente sau persistente; aceasta se pare că poate determina leziunile de tip cronic ce caracterizează nefropatia tubulointerstiţială cronică numai atunci când coexistă alterarea imunităţii celulare;
- la rândul ei, alterarea imunităţii celulare la nivelul interstiţiului renal se dezvoltă de regulă atunci când infecţia persistentă/ recurentă survine pe un fond de suferinţă renală preexistentă;
- patologia preexistentă care s-a dovedit că favorizează degradarea ireversibilă tubulointerstiţială, obstrucţia cronică a căilor urinare, refluxul vezicoureteral; sunt în curs de cercetare imunodepresia din infecţia HIV, cea indusă medicamentos după transplant, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială cu contribuţia pe care o are la crearea vulnerabilităţii interstiţiului renal;
- bacteriuria persistentă *la adult* femei/bărbaţi, neînsoţită de condiţiile mai sus menţionate, nu determină afectare renală cronică. Nu se poate afirma acelaşi lucru despre bacteriuria la copil unde evoluţia nu are acelaşi caracter benign. Pielonefrita cronică *atrofică* cu leziunile tubulointerstiţiale tipice este o boală care se instalează în copilărie şi se manifestă la vârsta adultă. La copiii cu vârsta mai mică de 5-6 ani la care infecţia de tract urinar coexistă cu refluxul vezicoureteral (pielotubular) există risc major de dezvoltare a fibrozei

interstiţiale şi a atrofiei tubulare;

- obstrucţia de căi urinare la copil şi la adult prin persistenţa agresiunii presionale induce de asemenea vulnerabilitate la nivel tubulointerstiţial. În plus favorizează infecţia recidivantă care va participa la instalarea leziunilor de pielonefrită cronică.

În concluzie, în ceea ce priveşte patogenia pielonefritei cronice, refluxul/obstrucţia sunt elementele de iniţiere a leziunilor tubulointerstiţiale cronice, iar infecţia care se poate supraadăuga reprezintă elementele de definitivare a leziunilor ireversibile de la nivel tubulointerstiţial.

Tulpinile de *E. coli* nefritigenă cu potenţial mare nefrotoxic datorat capacităţii mari de adeziune şi capacităţii de a elibera hemolizine, suplimentează considerabil riscul ca obstrucţia şi refluxul vezicoureteral să se soldeze cu leziuni tubulointerstiţiale cronice.

13.3.6. Medicamentele

Medicamentele pot determina agresiune renală la nivel tubulointerstiţial care se poate solda cu evoluţia către nefropatia interstiţială cronică, în diferite moduri:

- *prin evoluţia negativă a nefritei interstiţiale acute*; este cunoscut faptul că nefrita interstiţială acută este frecvent determinată de medicamente, în special prin mecanism alergic. 1/3 dintre aceste evenimente evoluează către nefropatie interstiţială cronică. Această evoluţie devine mai probabilă atunci când nu se identifică şi nu se înlătură medicamentul implicat, sau când agresiunea survine pe un rinichi anterior afectat;
- *combinaţiile de medicamente*; adeseori medicamentele ce pot determina instalarea şi progresia nefropatiei interstiţiale cronice îşi exercită efectul nefrotoxic dependent de doză. Când un astfel de medicament se găseşte comercializat în combinaţie cu un medicament care determină ca efect secundar dependenţa de preparatul respectiv, se ajunge la consum perseverent şi la atingerea dozei nefrotoxice, cu instalarea nefropatiei tubulointerstiţiale – este cazul clasic al nefropatiei fenacetinice;
- *utilizarea cronică a unui singur medicament util clinic* de exemplu ciclosporina, cisplatin, nitrosurea, litiu, metotrexat, mesalazina, AINS. Beneficiul clinic depăşeşte riscul. De regulă există posibilităţi de prevenţie a exprimării nefrotoxicităţii;
- *medicaţia naturistă* greşit considerată ca fiind fără riscuri, poate fi nefrotoxică. Nefrotoxicitatea poate fi directă, un exemplu bun fiind nefropatia indusă de acidul aristolochic din ierburile chinezeşti utilizate pentru reducerea greutăţii corporale. De menţionat progresia rapidă la insuficienţa renală chiar după oprirea aportului şi riscul asociat pentru neoplazia de uroteliu, care apare foarte probabil în urma inducţiei de mutaţii genetice la nivelul celulelor interstiţiale;
- *toxicitate prin doze cumulative*; un exemplu bun îl reprezintă terapia de lungă durată din psihiatrie cu Litiu care determină pierderea progresivă a funcţiei renale asociată cu nefrita cu dilataţii chistice la nivelul tubilor distali şi colectori. Coexistă deseori diabet insipid nefrogen în relaţie probabil cu sediul degenerescenţei chistice menţionate.

Nefropatia determinată de abuzul de analgetice, nefropatia fenacetinică clasică

Este o nefropatie interstiţială cronică determinată de efectul toxic cumulativ al unui medicament cu efect antialgic – fenacetina.

Farmacocinetica fenacetinei

Fenacetina este metabolizată hepatic în N-acetil-p-aminofenol (acetaminofen sau paracetamol) care este eliminat renal ca atare sau conjugat. Metaboliţii fenacetinei au capacitatea de a se concentra la nivelul medularei renale. Concentraţia la care se ajunge este dependentă de tonicitatea de la nivelul medularei, care la rândul ei depinde de gradul de hidratare. Concentraţia mare de metaboliţi, prin reacţia de oxidare pe care o declanşează, exercită efect citotoxic determinând apoptoza celulelor tubulare.

Consumul necesar pentru exercitarea nefrotoxicităţii este:

- 1g/zi timp de minimum 3 ani pentru iniţierea suferinţei renale;
- 10 kg pe o perioadă medie de 13 ani pentru a determina progresia nefropatiei interstiţiale până la un stadiu avansat.

S-a putut ajunge la consumul exagerat de fenacetină ca urmare a combinaţiilor în care aceasta se găseşte inclusă.

Scurt istoric al nefropatiei prin abuz de fenacetină

Date din istoricul acestei boli sunt necesare pentru o mai bună înţelegere. În preajma anilor 1980, s-a observat în multe zone de pe glob – Europa (Danemarca, Suedia, Belgia, Elveţia), Australia, o creştere dramatică a numărului de cazuri cu nefropatie interstiţială cu evoluţie până la stadiul terminal de boală renală cronică.

S-a observat că pacienţii cu acest tip de afectare renală erau consumatori de fenacetină şi s-a observat de asemenea coincidenţa cu apariţia pe piaţă a *combinaţiilor de medicamente antialgice incluzând fenacetina*, eliberate fără prescripţie medicală.

Iniţial, în încercarea de a lămuri relaţia dintre introducerea fenacetinei în combinaţii de medicamente şi creşterea incidenţei nefropatiei indusă de abuz, s-a crezut că nefropatia este generată prin efectul nefrotoxic sinergic. În prezent se consideră însă că de fapt această nefropatie interstiţială este determinată strict de fenacetină în condiţii de abuz, iar acesta este favorizat de prezenţa celorlalte medicamente din combinaţii – codeina, cofeina care determină dependenţă.

Acest fapt a fost probat la Basel, în Elveţia, unde incidenţa nefropatiei prin abuz de fenacetină ajunsese alarmantă, în felul următor: în anul 1980 a fost interzisă folosirea fenacetinei. În intervalul de 20 ani care a urmat s-a urmărit incidenţa nefropatiei fencetinice şi s-a constatat reducerea semnificativă a acesteia.

După intervalul de urmărire de 20 ani, s-a reevaluat printr-un studiu anatomopatologic amplu, prezenţa bolii în populaţia generală din Basel şi s-a constatat *dispariţia ei.* De menţionat că în tot acest interval de timp, pentru evitarea confuziei prin suprapunere, a fost permisă în continuare utilizarea fără prescripţie medicală a metabolitului suspect al fenacetinei - acetaminophenul, inclusiv în asociere cu cofeină, acid acetilsalicilic, codeină, etc.

Din anul 2007 odată cu finalizarea acestui studiu se consideră:

- caracteristica obligatorie pentru a considera că afectarea interstiţială cronică este determinată de fenacetină este *scleroza capilară* de la nivelul papilei şi ureterului;
- denumirea corectă a bolii este nefropatia prin abuz de fenacetină (nefropatia fenacetinică) şi nu nefropatia prin abuz de analgezice.

Alte analgezice şi antinflamatorii pot determina agresiune renală, însă prin alte mecanisme patogenice şi conturând alte sindroame clinice. În ceea ce priveşte componenta toxică a fenacetinei, s-a crezut că unul dintre metaboliţi – acetaminofenul căruia i se datorează în parte efectul antialgic, ar determina agresiunea directă asupra rinichiului. După 20 ani de interzicere a fenacetinei şi folosirea în continuare a paracetamolului în aceleaşi combinaţii, s-a observat că incidenţa nefropatiei interstiţiale determinată de abuzul de analgetice a scăzut dramatic. În concluzie – există un metabolit al fenacetinei, altul decât paracetamolul implicat în nefrotoxicitate.

În încercarea de a verifica modul în care paracetamolul ar putea exercita efect nefrotoxic, s-a demonstrat că inocenţa acestuia din acest punct de vedere dispare atunci când se consumă cantităţi mari în condiţii de aport hidric redus, ceea ce favorizează realizarea de concentraţii mari la nivelul papilei renale, cu risc de necroză. Din acest motiv, consumul de paracetamol trebuie limitat la stricta necesitate; asocierea cu medicamente care pot induce dependenţa nu este promotoare de nefroprotecţie, cu atât mai mult cu cât acestea se eliberează de regulă fără prescripţie medicală şi în consecinţă cu risc de abuz. Hidratarea corectă în condiţii de consum de paracetamol reduce riscul de nefrotoxicitate.

Patogenia nefropatiei fenacetinice

Afectarea renală progresează în mai multe **etape**:

- începe la nivelul medularei cu necroza parcelară a celulelor interstiţiului renal, a celulelor tubulare de la nivelul ansei Henle, necroza vaselor de la nivelul papilei; în această etapă rinichii au dimensiuni normale, nu există afectare corticală;
- prin persistenţa expunerii toxice, survine scleroza capilară la nivelul medularei externe, afectarea tubulară se extinde la tubii colectori, apar calcificări în zonele de necroză;
- în continuare se produce necroza completă a papilei cu eliminarea sau cu sechestrarea ţesutului necrozat; apar cicatrici corticale secundare fibrozei interstiţiale, atrofiei tubulare, fibrozei periglomerulare; apare alternanţa de zone cicatriceale cu zone hipertrofiate care dau aspectul boselat al rinichiului.

Nefropatia fenacetinică *clasică* este caracterizată de scleroză capilară la nivelul medularei, nefrita interstiţială cronică, atrofie corticală, necroză papilară, în sinteză o *nefropatie interstiţială cronică cu necroză papilară.*

Diagnosticul nefropatiei fenacetinice

În funcţie de stadiul afectării renale, pacientul se poate prezenta cu:

- semne discrete de afectare renală: piurie sterilă, reducerea capacităţii de concentrare a urinii, acidoză tubulară distală; funcţia tubulară proximală este conservată până în stadii avansate;
- deteriorarea lentă a funcţiei renale în condiţiile persistenţei insultei toxice;

- colică renală alitiazică – consecinţă a necrozei papilare;
- semne de boală renală cronică legate de instalarea anemiei, a hipertensiunii arteriale sau a uremiei;
- semne legate de prezenţa neoplaziilor de uroteliu – cu orice localizare de la vezica urinară până la bazinet, de multe ori multiple, recidivante;

Afectarea renală prin deteriorarea interstiţială cronică se însoţeşte deseori de prezenţa tumorilor uroteliale şi, de asemenea, de coexistenţa afectării digestive determinate de acţiunea aspirinei din combinaţiile ce induc abuzul.

Se conturează astfel un adevărat "sindrom analgezic" care include manifestările mai sus menţionate – nefropatie interstiţială cronică cu necroză papilară, cu asociere frecventă cu neoplazii uroteliale, cu sindrom digestiv. În ceea ce priveşte colica renală alitiazică menţionată, aceasta poate fi determinată fie de necroze papilare repetate, fie de prezenţa de sfaceluri tumorale în căile urinare. În acelaşi context pacientul se poate prezenta cu hematurie macroscopică nonglomerulară, fie concomitentă necrozei papilare, fie prin sângerare la nivelul tumorilor de uroteliu. Ţinând cont de existenţa acestei cauze de colică renală, diagnosticul diferenţial al durerii colicative renale trebuie să includă şi necroza papilară din cadrul nefropatiei fenacetinice.

În ceea ce priveşte anemia, aceasta este deseori mai gravă decât ar fi de aşteptat în raport cu gradul de afectare a funcţiei renale, ca urmare a însumării componentei digestive cu cea renală.

În ceea ce priveşte imagistica, tomografia computerizată este metoda care aduce cele mai multe argumente în favoarea diagnosticului de nefropatie fenacetinică, caracteristicile fiind: dimensiunile mici ale rinichilor, contur neregulat, calcificări papilare. Acest tablou complet corespunde însă stadiilor tardive ale bolii.

Tratamentul constă în:

- evitarea consumului excesiv ţinând cont şi de riscul de dependenţă determinat de compoziţia combinaţiilor de medicamente antialgice;
- hidratarea corectă în caz de consum şi mai ales în caz de abuz, în acest mod reducându-se riscul de exprimare a toxicităţii;
- terapia chirurgicală a neoplaziei uroteliale;
- tratament conservator / de substituţie al bolii renale cronice;
- corecţia anemiei, luând în calcul componenta digestivă.

13.3.7. Nefropatia interstiţială cronică prin expunere la plumb (Pb)

Intoxicaţia cronică cu Pb poate fi întâlnită:

- în mediul profesional;
- prin folosirea recipientelor de uz alimentar cu Pb;
- ingestia repetată de vopsele cu Pb (de ex. vopsele de pictură ingerate de copii);
- la cei care locuiesc la marginea căilor de rulaj foarte aglomerate;

Demonstarea intoxicaţiei *cronice* cu Pb se poate face prin:

- biopsie osoasă cu măsurarea conţinutului de Pb la nivelul osului;

- fluorescenţă X pentru determinarea conţinutului în Pb de la nivelul osului;
- testul de mobilizare a Pb cu EDTA – se administrează EDTA intramuscular apoi se recoltează urina din 24 ore trei zile consecutiv; excreţia cumulativă mai mult de 0,6 mg semnifică intoxicaţie cronică cu Pb. Se foloseşte determinarea cumulativă pentru cele trei zile, pentru că în BRC eliminarea Pb se reduce şi se consideră că în cele trei zile se realizează eliminarea completă a Pb chelat de EDTA.

Plumbul ul este filtrat glomerular după care este reabsorbit la nivelul tubului proximal unde se acumulează intracelular la nivelul celulei tubulare proximale.
Există diferite **stadii** ale afectării renale prin expunere la Pb:

- iniţial apar incluziuni intranucleare formate din complexe Pb-proteine; leziunea funcţională renală în această etapă este discretă şi constă în alterarea activităţii tubulare în ceea ce priveşte eliminarea acidului uric (hiperuricemie saturnină), +/- aminoacidurie, +/- glicozurie renală;
- expunerea prelungită la Pb, 5-30 ani induce leziuni severe – atrofie tubulară progresivă, fibroză interstiţială.

De regulă pacienţii se prezintă în acest stadiu tardiv cu boală renală cronică asociind:

- sediment urinar sărac, proteinurie discretă (ca în orice nefropatie interstiţială cronică);
- gută;
- hipertensiune arterială;
- ecografic, rinichi egali de dimensiuni reduse fără cicatrice, aspect care poate preta la confuzii cu nefropatia hipertensivă sau cu nefropatia urică; ca regulă la orice pacient cu gută, hiperuricemie şi boală renală cronică trebuie căutată expunerea la Pb.

13.4. NEFRITA INTERSTIŢIALĂ ACUTĂ (NIA)

Este o cauză frecventă de insuficienţă renală acută. Constă în apariţia infiltratului inflamator şi a edemului la nivelul interstiţiului renal, asociate cu o deteriorare rapidă a funcţiei renale.

13.4.1. Epidemiologie

Există câteva date epidemiologice cu valoare orientativă:

- 1-3% din totalul de biopsii renale;
- 15-27% dintre biopsiile efectuate pentru investigarea insuficienţei renale acute.

Incidenţa reală nu este cunoscută pentru că:

- multora dintre pacienţi nu li se efectuează biopsia renală şi se preferă terapia empirică; este vorba în special de pacienţii vârstnici şi fragili care asociază instabilitate hemodinamică, stări infecţioase, degradarea stării cerebrale etc.;
- formele de boală de gravitate medie pot să nu fie diagnosticate pentru că pezenţa

bolii nu este detectată, sau pentru că semnele de boală sunt atribuite unei alte cauze de creştere a creatininei decât nefrita interstiţială acută.

13.4.2. Etiologie

Cel mai adesea NIA este determinată de medicamente: între anii 2000-2008, dintre cazurile cu NIA obiectivată bioptic peste 90% s-au dovedit a fi determinate de medicamente.Cele mai frecvente medicamente implicate în etiologia NIA sunt cele enumerate în tabelul 4, însă se poate afirma că orice medicament poate deteremina NIA.

Tabelul 4. Principalele cauze etiologice ale nefritei interstiţiale acute diagnosticate prin biopsie(după Manuel Praga, Kidney International - 2010).

Medicamente (> 75% din cazuri)	Antibiotice: ampicilina, cefalosporinele, ciprofloxacina, cloxacilina, methicilina, penicilina, rifampicina, sulfonamidele, vancomicina AINS Altele: alopurinol, aciclovir, famotidina, furosemid, omeprazol, fenitoina
Infecţii (5-10% din cazuri)	Bacterii: *Brucella, Campylobacter, E coli, Legionella, Salmonella, Streptococcus, Staphilococcus, Yersinia* Viruşi: Citomegalovirus, Epstein-Barr, Hantavirus, HIV, Polyomavirus Altele: *Leptospira, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma, Rickettsia, Schistosoma, Toxoplasma*
Idiopatice (5 – 10%)	Anticorpi antimembrană bazală tubulară TINU (nefrita interstiţială asociată cu uveita)
Asociate cu boli sistemice (10 -15%)	Sarcoidoză, sdr. Sjögren, Lupus eritematos sistemic

13.4.3. Patogenie

Există următoarele momente importante în patogenia nefritei interstiţiale acute:

- iniţierea procesului inflamator;
- întreţinerea acestui proces cu consecinţe de distrucţie a interstiţiului şi tubilor;
- fibrogeneza precoce cu instalarea leziunilor ireversibile de fibroză interstiţială şi atrofie tubulară.

13.4.3.1. Iniţierea procesului inflamator se produce datorită prezenţei de structuri antigenice endogene sau exogene.

- *antigene endogene* care pot fi incriminate sunt:
  - proteina Tamm–Horsfall (megalina) localizată la nivelul marginii în perie a epiteliului tubular proximal;

- proteine din compoziţia membranei bazale tubulare (de ex. o glicoproteină structurală care, odată devenită antigenică, determină apariţia de anticorpi antimembrană bazală tubulară, consecinţa fiind o formă rară de nefrită interstiţială acută, care evoluează cu prezenţa de anticorpi circulanţi antimembrană bazală tubulară).

- *antigenele exogene* sunt cel mai frecvent implicate în instalarea nefritei interstiţiale acute. Acestea sunt
  - fie molecule din compoziţia medicamentelor (cel mai frecvent)
  - fie antigene microbiene.

13.4.3.2. Mecanismul imunologic prin care se realizează agresiunea tubulointerstiţială este dovedit de:

- coexistenţa manifestărilor extrarenale de tip reacţii de hipersensibilitate;
- efectele renale şi extrarenale independente de doză;
- reinstalarea bolii la repetarea expunerii.

Molecula din medicament sau antigenul microbian se fixează la nivelul epiteliului tubular normal şi funcţionează ca o haptenă faţă de care se declanşează reacţia imună care agresează structura de suport, respectiv membrana bazală tubulară.

Faptul că dintre toţi indivizii expuşi la acţiunea unui medicament sau agent infecţios, numai unii declanşează nefrita interstiţială acută, arată că la ceilalţi există o contrabalansare prin intermediul limfocitelor T supresoare. Insuficienţa acestui mecanism de contrabalansare este probabil determinată genetic, şi determină susceptibilitatea la instalarea nefritei interstiţiale acute.

Imunitatea celulară are rol esenţial în instalarea şi evoluţia acestei boli. Imunofluorescenţa efectuată la pacienţii cu nefrită interstiţială acută este negativă, cu două excepţii – cea determinată de Ac antimembrană bazală tubulară şi cea indusă de meticilină. Aceasta demonstrează că imunitatea prin anticorpi este rar implicată.

Infiltratul inflamator interstiţial din nefrita interstiţială acută este constituit din limfocite T şi macrofage. Acestea reprezintă o importantă sursă de citokine care induc creşterea producţiei de matrice extracelulară, numărul de fibroblaste, recrutarea de noi celule inflamatorii, inclusiv eozinofile şi activarea acestora.

13.4.3.3. Fibrogeneza

O caracteristică foarte importantă a inflamaţiei din nefrita interstiţială acută, este fibroza precoce. Fibrogeneza este iniţiată şi se exprimă în interval foarte scurt, de regulă în 7 zile de la debutul inflamaţiei interstiţiale, şi se soldează cu fibroză interstiţială şi atrofie tubulară. Precocitatea tratamentului este astfel de maximă importanţă pentru prognosticul funcţiei renale.

13.4.4. Morfopatologie

În microscopia optică, glomerulii şi vasele nu prezintă modificări. La nivelul interstiţiului modificările caracteristice sunt edemul şi *infiltratul inflamator celular*

difuz sau parcelar. Infiltratul interstiţial este format în special din: limfocite (cel mai frecvent CD4b), macrofage, eozinofile, plasmocite. Pot fi găsite de asemenea *granuloame* interstiţiale: în sarcoidoză, tuberculoză, în alte infecţii, dar şi în NIA indusă de unele medicamente.

Imunofluorescenţa este negativă la cei mai mulţi pacienţi cu NIA, dar uneori se pot găsi depozite de IgG sau complement de-a lungul membranei bazale tubulare. Depozitele lineare de IgG indică prezenţa afectării renale prin anticorpi antimembrană bazală tubulară.

Microscopia electronică relevă de regulă leziuni nespecifice. În nefrita interstiţială acută indusă de AINS care evoluează cu sindrom nefrotic asociat, se poate observa şi afectare podocitară concomitentă. Leziuni de fibroză pot fi găsite deja după 7-10 zile de la iniţierea procesului inflamator şi acestea progresează spre fibroză avansată şi atrofie tubulară dacă nu se recurge rapid la oprirea medicamentului incriminat sau dacă nu se instituie şi terapia cu PDN.

13.4.5. Diagnostic

La pacienţii cu nefrită interstiţială acută indusă de medicamente, perioada medie dintre momentul în care se administrează medicamentul implicat şi momentul în care apar manifestările renale este de 10 zile. Acest interval liber poate însă varia de la o zi (în cazul unor antibiotice) la câteva luni (pentru AINS).

Manifestarea renală de la care porneşte diagnosticul de NIA constă în creşterea bruscă a creatininei plasmatice. Pentru orice degradare acută a funcţiei renale la un pacient aflat sub tratament medicamentos, trebuie considerată ca posibilitate NIA. O sugestie clinică importantă în ceea ce priveşte această formă de insuficienţă renală acută, este asocierea cu manifestări extrarenale caracteristice alergiei: febra (de regulă redusă), erupţie cutanată maculopapuloasă, artralgii, manifestări digestive (ex. diaree) – vezi tabelul 5.

Tabelul 5. Manifestări clinice şi paraclinice la pacienţii cu NIA.

Manifestare	Procent
Insuficientă renală acută	100%
Necesitatea substituţiei renale	40%
Artralgii	45%
Febră	36%
Erupţie cutanată	22%
Eozinofilie (> 500E/mm^3)	35%
Hematuria microscopică	67%
Hematuria macroscopică	5%
Leucociturie	82%
Proteinuria nonnefrotică	93%
Proteinurie nefrotică	2,5%
Sindrom nefrotic	0,8%

Paraclinic se poate înregistra leucocitoză, eozinofilie. Există şi NIA indusă de medicamente – deci prin mecanism de hipersensibilizare, care evoluează fără eozinofilie, de exemplu NIA indusă de AINS. Absenţa modificării hematologice nu trebuie să inducă în eroare şi să determine negarea diagnosticului corect. În descrierea veche a NIA era inclusă ca obligatorie în expresia clinică aşa zisa *triadă diagnostică* - febra, erupţia cutanată, eozinofilia. De fapt, doar puţini pacienţi (sub 10-15%) se prezintă cu aceste simptome, în special cei cu alergie la meticilină, context de la care a plecat descrierea primelor cazuri diagnosticate cu NIA în urmă cu mulţi ani. Între timp, capacitatea de recunoaştere a acestei boli a evoluat, acceptându-se variabilitatea de expresie clinică şi paraclinică, criteriile de diagnostic s-au modificat şi permit în prezent identificarea mult mai corectă a acestei forme de insuficienţă renală acută.

Hematuria macroscopică poate fi întâlnită însă rareori. Hematuria microscopică se întâlneşte la 2/3 dintre pacienţii cu NIA şi se deosebeşte de hematuria glomerulară prin absenţa hematiilor dismorfe şi a cilindrilor hematici.

O manifestare foarte frecventă este *leucocituria* adesea însoţită de cilindri leucocitari. Prezenţa piuriei sterile (leucociturie cu examen microbiologic al urinii negativ) conturează caracterul de sediment urinar activ.

Eozinofiluria nu s-a dovedit foarte utilă diagnosticului, deşi iniţial i se acorda un rol diagnostic important.

Proteinuria este frecvent întâlnită în NIA, la nivel de proteinurie tubulară – proteinurie moderată nonnefrotică.În NIA indusă de AINS se poate asocia protenurie nefrotică, însă aceasta este o eventualitate rară.

În **nefrita interstiţială acută asociată bolilor infecţioase**, tabloul clinic dominant este cel al suferinţei de bază.

În **nefrita interstiţială acută idiopatică** (sindromul TINU) este caracteristică asocierea cu uveita anterioară bilaterală, care precede, evoluează concomitent sau urmează evoluţia nefritei interstiţiale acute.

O entitate nouă de NIA este cea asociată pancreatitei acute autoimune. Caracteristic pentru aceasta este prezenţa de infiltrat celular cu mononucleare IgG4 pozitive la nivelul interstiţiului renal.

Merită menţionată o posibilă capcană diagnostică – o altă afecţiune ce evoluează cu eozinofilie, afectare renală acută, manifestări cutanate. Este boala ateroembolică renală care trebuie inclusă în diagnosticul diferenţial cu NIA, în special la vârstnic.

De menţionat de asemenea faptul că un număr semnificativ de pacienţi cu nefrită interstiţială acută indusă de medicamente poate ajunge la necesitatea de substituţie renală.

13.4.6. Tratament

13.4.6.1. Tratamentul NIA determinată de medicamente

Tratamentul conservator

Ca pentru oricare altă formă de IRA ţinta terapeutică este recuperarea funcţiei renale.

În legătură cu capacitatea de recuperare şi prognosticul pacientului cu NIA s-a demonstrat că:

- nu se corelează cu durata expunerii la drogul toxic;
- se corelează cu aspectul morfopatologic; infiltratul inflamator difuz prezent şi caracterul extensiv al fibrozei în momentul diagnosticului conferă prognostic negativ, infiltratul inflamator parcelar conferă în schimb un prognostic bun;
- se corelează cu identificarea corectă a drogului responsabil de NIA; uneori agresiunea asupra rinichiului continuă pentru că nu se poate stabili cu exactitate drogul incriminat, fie pentru că este greu de ales în contextul stării grave a pacientului cu polimedicaţie, fie pentru că pacientul nu declară automedicaţia; aceasta din urmă se regăseşte în special în cazul medicaţiei naturiste care poate crea confuzie prin necunoaşterea sau nerecunoaşterea capacităţii sale nefrotoxice;
- se corelează cu calitatea tratamentului; studiile vechi efectuate pe loturile iniţiale de pacienţi cu NIA, în special indusă de meticilină, erau optimiste din punct de vedere al recuperării funcţiei renale doar după întreruperea drogului incriminat; pe măsură ce etiologia s-a diversificat, diagnosticul s-a îmbunătăţit, numărul de cazuri studiate şi durata de urmărire a pacienţilor au crescut, s-a demonstrat că un procent semnificativ (30-70%) nu recuperează complet disfuncţia renală dacă nu se recurge şi la un alt demers terapeutic, respectiv tratamentul antiinflamator/imunosupresor;

Tratamentul cu antiinflamator steroidian

Acest tratament nu este încă bine cuantificat pentru NIA, însă indicaţia de a-l folosi câştigă teren şi se conturează de asemenea indicaţia de a-l folosi precoce – în prima săptămână de la diagnostic, şi întreruperea medicamentului responsabil.

În favoarea acestei opţiuni terapeutice şi a utilităţii instituirii ei precoce sunt următoarele:

- există studii care demonstrează limpede evoluţia mai bună a cazurilor cu nefrită interstiţială acută indusă de medicamente sub corticoterapie;
- există uneori evoluţie dramatic favorabilă odată cu instituirea terapiei cu cortizon cu reinstalarea rapidă a diurezei şi reducerea rapidă a creatininei plasmatice;
- fibroza în NIA determinată de alergia la medicamente se instalează precoce; trecerea de la infiltrat inflamator la fibroză este deseori evidentă în prima săptămână de tratament conservator, de după întreruperea medicamentului toxic;
- infiltratul interstiţial celular răspunde prin remisiune la doze mari de cortizon în timp ce fibroza este ireversibilă;
- există studii care sugerează că terapia cu cortizon instituită *precoce* previne riscul de instalare a bolii renale cronice; în acest fel se tinde la dispariţia perioadei libere în care după întreruperea drogului se urmărea evoluţia spontană a funcţiei renale; se consideră că lăsând să se deruleze această perioadă de verificare, se întârzie instituirea corticoterapiei, ceea ce poate înrăutăţi prognosticul.

Date fiind aceste caracteristici şi având drept scop înlăturarea infiltratului inflamator celular, protocolul logic de corticoterapie constă în a începe cu doze mari de cortizon şi de a continua pe perioadă scurtă de timp:

- Metilprednisolon puls 250mg/puls, 1 puls/zi, 3 zile consecutiv, urmat de
- PDN 0,5-1mg /kg/zi cu reducere treptată a dozei pe parcursul a 4-6 săptămâni.

Acest protocol se soldează rareori cu efecte secundare importante.

Tratamentul altor forme de NIA

Antinflamatorul steroidian este indicat şi în:

- TINU;
- NIA din cadrul bolilor sistemice;
- în NIA asociată pancreatitei autoimune.

În **NIA cu anticorpi antimembrană bazală tubulară** se indică plasmafereza şi tratament cu ciclofosfamidă.

În **NIA idiopatică** rezistentă la steroizi se pot folosi ca alternative: ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolatul de mofetil

13.4.7. Concluzii

- NIA este o cauză frecventă de insuficienţă renală acută;
- cel mai frecvent NIA este indusă medicamentos; cel mai adesea este implicat AINS;
- mecanismul patogenic cel mai frecvent implicat este răspunsul imun mediat celular;
- cel mai important gest terapeutic este înlăturarea medicamentului nefrotoxic;
- o proporţie semnificativă dintre pacienţi (30-70%) nu recuperează complet funcţia renală, din cauza tendinţei la fibrozare rapidă a infiltratului interstiţial celular; introducerea precoce în tratament a antiinflamatorului steroidian – în primele 7 zile de la diagnostic- îmbunătăţeşte considerabil prognosticul.

Bibliografie selectivă

- Arthur P. Grollman and Bojan Jelakovic †, , Role of Environmental Toxins in Endemic (Balkan)Nephropathy, *J Am Soc Nephrol* 18: 2817–2823, 2007.
- Broel M. E. De, M. M. Elseviers, U. Bengtsson, M. J. Mihatsch, M. Molzahn, W. Pommer, E. Ritz and A. Schwarz6, Analgesic nephropathy, *Nephrol Dial Transplant* (1996) 11: 2407-2408.
- Calin A. Tatu, William H. Orem, Robert B. Finkelman, and Gerald L. Feder,The Etiology of Balkan Endemic Nephropathy: Still More Questions thanAnswers, htp:/ellehpnetl.niehs.nih.gov/docs/1998.
- Giorgos Bamias, M. D., 1 and John Boletis, MD2, Balkan Nephropathy: Evolution of Our Knowledge, Am J Kidney Dis 52:606-616. © 2008 by the National Kidney Foundation, Inc.
- Manuel Pragal and Ester Gonza lez Acute interstitial nephritis, *Kidney International* (2010) 77, 956–961.
- Maricl I., D. Bukvic M. Bogdanovic, M. Milic, M. Ajdacic, G. Popovic, V. Toskovil, A. Arsenovicl, S.Vitas, V. Pakic, V. Pejovic, A. Dimitrijevic, D. Lojovic, D. Stefanovic

and Lj. Djukanovic, Cross-Sectional Study in the Balkan Endemic Nephropathy Village of Vreoci (Serbia), BANTAO Journal 2006: 4 (2): 5.

- Michael J. Mihatsch, Bettina Khanlari and Felix P. Brunner, Obituary to analgesic nephropathy-an autopsy study, *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 3139–3145.
- Paul Michielsen, In memoriam 'analgesic nephropathy' (circa 1972–2006), *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 999–1001.

CAPITOLUL 14

LITIAZA RENO-URINARĂ

14.1. INTRODUCERE

Litiaza urinară este afecțiunea cu cel mai lung istoric între bolile cronice ale rinichiului. În afara trecutului îndelungat al descoperirii afecțiunii, nefrolitiaza este frecvent întâlnită, datele variind în funcție de zonele geografice, dar cu valori procentuale situate între 5% şi 12% din populația generală. Deşi pacientul cu litiază poate fi de multe ori asimptomatic, posibilele complicații ale acestei afecțiuni (colica renală, infecțiile de tract urinar, insuficiența renală obstructivă, etc.) sunt responsabile pentru creşterea morbidității, iar pentru sistemele de sănătate publică, de costuri anuale foarte mari. Datele publicate de Saigal&al la nivelul anului 2005 pentru sistemul de sănătate din Statele Unite estimau un cost anual de aproximativ 5 miliarde de dolari, reprezentând cheltuieli de spitalizare şi proceduri chirurgicale de îndepărtare a calculilor.

14.2. EPIDEMIOLOGIE

Prevalența litiazei urinare variază în funcție de zona geografică, sex şi vârstă, dar conform ultimelor date epidemiologice a existat o tendință de creştere la nivel global până în anii 2000, ulterior aceste date obiectivând o stabilizare a acestei rate. Pentru Statele Unite prevalența litiazei renale s-a dublat, dacă se compară perioada 1964-1972, când prevalența era de 2,62%, cu perioada 1988-1994, când această valoare a ajuns la 5,2%. Tendințe asemănătoare există şi în Spania, Italia, Japonia şi Germania. Prevalența maximă la nivel mondial este raportată în Nord-Estul Tailandei (16,9%).

Incidența litiazei renale este raportată în creştere, cu valori variind între 116 persoane la 100.000 de locuitori în Statele Unite şi 900 persoane la 100.000 în Seul, Coreea de Sud, respectând aceleaşi tendințe de creştere descrise anterior.

Prevalența litiazei renale creşte odată cu vârsta populației analizate, valoarea maximă fiind descrisă între 40 şi 49 de ani. Raportul bărbați:femei este în prezent de 3:1, iar incidența litiazei în funcție de rasă descrie o frecvență mai mare în rândul

populației caucaziene, comparativ cu populația afro-americană, și un risc mai mic pentru populația asiatică.

14.3. ETIOPATOGENIE

Mecanismul patogenic prin care se formează calculii este plurifactorial, fiind în continuare subiect de cercetare. Sunt descrise fenotipuri și mecanisme patogenice diferite în relație cu factorii de risc genetici, metabolici, alimentari, etc.

Teorii fiziochimice de formare a calculilor:

- **Suprasaturarea urinei** cu săruri litogene este definită ca raportul dintre concentrația urinară a sărurilor și concentrația serică a lor. În situația calculilor din oxalat de calciu sau fosfat de calciu, la o valoare a supra-saturării mai mică decât 1, aceştia se vor dizolva, iar când suprasaturarea este mai mare ca 1, cristalele de oxalat și fosfat vor agrega și precipita, generând formarea calculului. Valoarea suprasaturării urinare, determinată cu ajutorul unui soft specializat din analiza urinii pe 24h, se corelează cu tipul de calcul și recurența litiazei. Suprasaturarea este mai mare la pacienții cu istoric de calculi.
- **Nucleerea și agregarea cristalelor** - Primul pas în formarea cristalelor este nucleerea. În urină, nucleerea se produce pe suprafețele preexistente, cum ar fi membranele celulelor epiteliale, alte cristale, cilindri urinari, hematii, cilindri granulari. Acest tip de nucleere este denumit *nucleere eterogenă*. A doua etapă în formarea cristalului se numeşte *epitaxie*, permițând cristalelor de același tip să se dezvolte unul pe suprafața celuilalt. După apariția nucleelor de cristalizare, folosind forțele electrice și chimice prezente în soluție se produce agregarea, aglomerarea care constituie un mecanism important în formarea calculului.
- **Inhibitori și promotori ai creşterii cristalelor** - Un număr de substanțe identificate în urină pot cataliza formarea, creşterea sau agregarea cristalelor prin inhibiția sau accelerarea acestor etape. Există anumite teorii de patogeneză, care explică absența calculilor la cei cu valori crescute ale suprasaturarii prin prezența inhibitorilor urinari de creştere. Tabelul 1 enumeră principalii modulatori ai formării cristalelor, cei mai studiați fiind inhibitorii cristalelor de oxalat de Ca. O parte din aceste substanțe au acțiune dublă, putând inhiba o etapă din formarea cristalului, dar în același timp accelera o altă etapă. De exemplu, glicozaminoglicanii accelerează nucleerea cristalelor, dar inhibă agregarea.
- **Modificări histopatologice** la nivelul rinichiului - studii extinse de biopsie papilară intraoperatorii, la pacienții cu litiază recidivantă, au obiectivat anumite modele în localizarea intraparenchimatoasă a calculilor în funcție de compoziția lor. Astfel, pacienții cu litiază idiopatică de oxalat de calciu prezintă depozite albicioase la nivelul papilelor renale. Aceste depozite au fost denumite „ plăci Randall". În cazul litiazei cu fosfat de calciu au fost identificate depozite în tubii colectori, compuse în general din apatită.

Tabelul 1. Inhibitori şi promotori ai dezvoltării cristalelor.

• Pirofosfat
• Magneziu
• Citrat
• Proteina Tamm-Horsfall
• Nefrocalcina
• Osteopontina
• Inter-α-inhibitor
• Calgranulină
• Fragmentul F1 al protrombinei
• Albumina
• Fragmente ADN şi ARN
• Glicozaminoglican

14.4. FACTORI DE RISC AI LITOGENEZEI

- **Factori genetici/familiali**: cistinuria – maladie cu transmitere autosomal recesivă, acidoza tubulară renală distală (tip 1), hiperoxaluria congenitală, litiaza urică familială;
- **Factori alimentari şi dietetici**: consum excesiv de sare, consum excesiv de proteine de origine animală, consum crescut de oxalaţi (nuci, spanac, alimente bogate in vitamina C), consum scăzut de lichide;
- **Factori ocupaţionali sau recreaţionali**: mediu de lucru cu temperaturi crescute, efectuarea de exerciţii fizice cu durată prelungită (de ex. – maraton);
- **Antecedente medicale sau chirurgicale**: istoric de calculi (risc de 35-40% de a dezvolta un nou calcul la 5 ani de primul), boala Crohn, intervenţii chirugicale pe intestin sau by-pass ileo-colonic, gută, sarcoidoză, hiperparatiroidism, imobilizări prelungite (politraumă, etc.);
- **Factori medicamentoşi**: consum cronic de suplimente de Ca, inhibitori de anhidrază carbonică (terapie glaucom), vitamina D, suplimente de bicarbonat sau citrat;
- Malformaţii urinare ce favorizează **staza urinară**: tumori benigne sau maligne de prostată, tumori vezicale, maladia joncţiunii pielo-ureterale, stenoze ureterale, stenoze congenitale de uretră, stricturi uretrale.
- **Factori bacteriologici**: germeni ce secretă urează (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*), enzimă ce scindează ureea în amoniac şi bioxid de carbon, creşte pH-ul urinar şi determină apariţia litiazei de fosfat amoniaco-magnezian (struvit).

14.5. CLASIFICAREA CALCULILOR

Se poate face după mai multe criterii.

În funcție de **localizarea** lor pot fi:
- Calculi renali: bazinetali, caliceali (superior, mijlociu şi/sau inferior), coraliformi (bazinet şi calice);
- Calculi ureterali;
- Calculi vezicali;
- Calculi uretrali (la bărbați).

În funcție de **radioopacitate** pot fi:
- Intens radioopac: oxalat de calciu monohidrat, calciu hidrogen fosfat dihidrat;
- Radioopac: oxalat de calciu dihidrat, hidroxiapatit;
- Semiopac: struvit (fosfat amoniaco-magnezian), cistină;
- Radiotransparent: acid uric, xantină.

În funcție de **aspectul macroscopic** pot fi: granulari, ovalari, aciculari, radiari, muriformi, coraliformi.

În funcție de **numărul** calculilor pot fi: unici sau multipli, unilaterali sau bilaterali.

După prezența sau absența **recidivelor** poate fi: litiază nerecidivantă, litiază recidivantă, litiază multiplă recidivantă (malignă).

Cea mai importantă clasificare se face după **compoziția chimică** a calculilor:
- Oxalat de calciu monohidrat sau dihidrat (cei mai frecvenți - 75%);
- Fosfat: hidroxiapatit, carbonat apatit, calciu hidrogen fosfat dihidrat, β-tricalciu fosfat, fosfat amoniaco-magnezian hexahidrat (struvit);
- Acid uric;
- Urat: acid uric dihidrat, urat monoamonian, urat disodic monohidrat.

Tabelul 2 subliniază legătura dintre compoziția chimică a calculului, cauza lui şi frecvență.

14.6. DIAGNOSTICUL LITIAZEI URINARE

14.6.1. Diagnosticul clinic

Primele acuze clinice ale pacientului cu litiază apar în contextul deplasării calculului din pelvisul renal în ureter provocând colica renală (vezi subcapitolul *„Tratamentul colicii nefretice"*).

Tabelul 2. Nefrolitiaza: compoziţie chimică, frecvenţă şi cauze.

Compoziţie chimică	Frecvenţă	Cauze şi mecanisme
Oxalat de calciu sau fosfat de calciu	70%-80%	Hipercalciuria Aport crescut de sare şi proteine Hipercalcemie Idiopatică Acidoză metabolică Volum urinar scăzut Deshidratare cronică, temperaturi atmosferice ridicate Hiperuricozurie Aport crescut de proteine şi purine Gută Hiperoxalurie Aport scăzut de calciu, aport crescut de oxalat, hiperoxalurie congenitală Hipocitraturie Acidoză metabolică Acidoză tubulară distală Boală inflamatorie intestinală Idiopatică
Acid uric	10%-15%	pH urinar scăzut Alterarea secreţiei renale de amoniu Acidoză metabolică Hiperuricozurie Obezitate Sindrom metabolic
Fosfat amoniaco-magnezian (calcul de struvit, de infecţie)	10%-15%	Infecţii urinare (germeni ureazo-secretori)
Cistină	≤ 1%	Cistinuria Afecţiune genetică cu transmitere autosomal recesivă
Altele: Indinavir Triamteren Xantină	≤ 1%	 Este utilizat în terapia antiretrovirală a HIV Diuretic economisator de potasiu Secundar utilizării allopurinolului pentru tratamentul hiperuricemiei sau gutei.

Principalele acuze clinice ale pacientului cu litiază sunt:

- *Durerea* – este cel mai frecvent descrisă, fiind de intensitate mare, insuportabilă şi având caracter colicativ. Localizarea durerii este în cele mai multe cazuri lombară, la nivelul unghiului costovertebral, iradiind spre flanc, abdomen inferior şi organe genitale externe, odată cu deplasarea calculului pe ureter. Durerea evoluează în crize paroxistice, cu ameliorări pasagere, şi durează în medie între 20 şi 60 de minute. Distensia capsulei renale şi obstrucţia urinei cu

distensia ureterului sunt considerate principalele explicaţii în apariţia durerii.

- *Hematuria* – poate fi macroscopică sau microscopică, apare după colica nefretică, dar poate fi prezentă şi la pacienţi asimptomatici. Absenţa hematuriei nu exclude diagnosticul de litiază. Hematuria nu este prezentă la 10-30% din pacienţii cu litiază documentată.
- *Manifestări digestive:* greaţă, vărsături, meteorism abdominal – explicate prin interconexiunile între fibrele nervoase aferente şi eferente ale rinichiului cu ganglionii celiac, aorto-renal şi mezenteric inferior.
- *Manifestări urinare:* polakiurie, disurie – sunt datorate fenomenelor iritative date de prezenţa calculului pe ureterul pelvin; anuria semnalează instalarea obstrucţiei complete a ureterului pe rinichiul unic (chirurgical, congenital sau funcţional) sau a obstrucţiei bilaterale a ureterelor. Prezenţa anuriei impune intervenţie urologică de urgenţă prin realizarea cateterismului ureteral sau a nefrostomiei percutanate.
- *Febra* – este prezentă în cazul infecţiei de tract urinar asociate, evoluţia spre sepsis fiind frecvent întâlnită.

14.6.2. Diagnosticul imagistic şi de laborator

Diagnosticul litiazei urinare este iniţial suspicionat ca urmare a manifestărilor clinice. Pentru a confirma imagistic diagnosticul de litiază urinară se folosesc următoarele evaluări: ecografia renală, radiografia reno-vezicală simplă, urografia intravenoasă, tomografia computerizată spirală.

Ecografia renală stabileşte diagnosticul de litiază prin descrierea unor imagini hiperreflectogene cu formă ovalară, de diferite dimensiuni şi însoţite de con de umbră posterior; acest aspect trebuie să fie prezent în cel puţin două secţiuni perpendiculare pentru a fi considerat pozitiv. Este utilizată de primă intenţie pentru a evalua prezenţa hidronefrozei sau a distensiei ureterale. Este utilizată tot de primă intenţie în cazul femeilor însărcinate. Descrierea ecografică a unui calcul ce nu se evidenţiază şi pe radiografia renală simplă ridică suspiciunea de litiază urică sau de cistină. Limitele metodei constau în imposibilitatea vizualizării calculilor mai mici de 5 mm sau a calculilor ureterali lombari inferiori, lombari şi pelvini până aproape de joncţiunea uretero-vezicală (vezi figura 1).

Radiografia reno-vezicală simplă este utilă pentru a obţine informaţii despre dimensiunea, forma şi localizarea calculului.

Calculii de oxalat de calciu (aproximativ 85% dintre toţi calculii renali) sunt radioopaci, în timp ce calculii de acid uric şi cistină sunt radiotransparenţi. Tot pe radiografia renală simplă se pot descoperi leziuni degenerative osteo-articulare, utile în diagnosticul diferenţial al litiazei. Limitele metodei constau în posibilitatea de a nu detecta calculii radiotransparenţi, dar suprapuşi pe structuri osoase şi în imposibilitatea de a detecta obstrucţia (vezi figurile 2a şi 3a).

Urografia intravenoasă are sensibilitate şi specificitate mai mare decât radiografia renală simplă în detecţia calculilor şi identificarea obstrucţiei. Presupune injectarea intravenoasă de substanţe de contrast şi efectuarea de radiografii secvenţiale (la 5, 15, 30, 45 min) – (vezi figura 2b şi 3b).

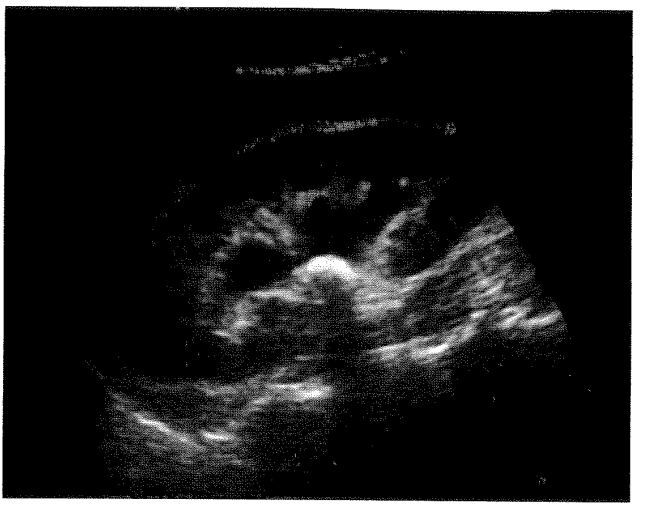


Figura 1. Ecografie renală – Calcul bazinetal obstructiv cu hidronefroză gr. I-II.

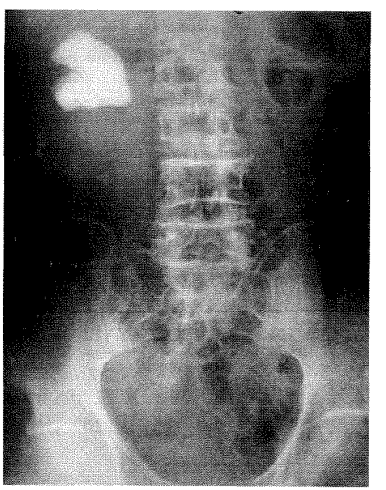


Figura 2.a. RS - Calcul coraliform drept tip A.

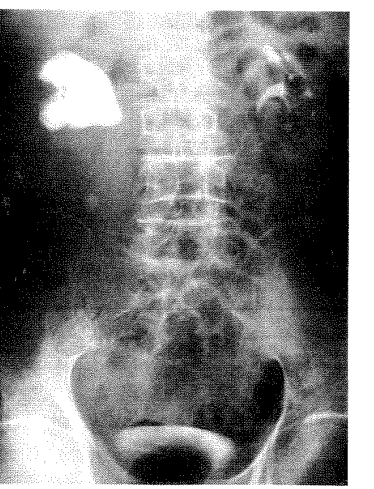


Figura 2.b. UIV- Calcul coraliform drept tip A (rinichi drept mut urografic – pionefroza litiazică).

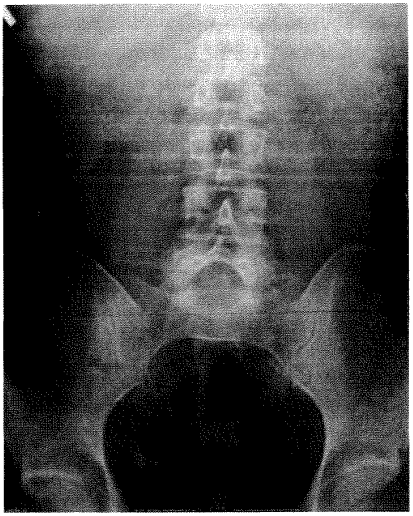


Figura 3.a. RS - Calcul ureteral pelvin drept radioopac.

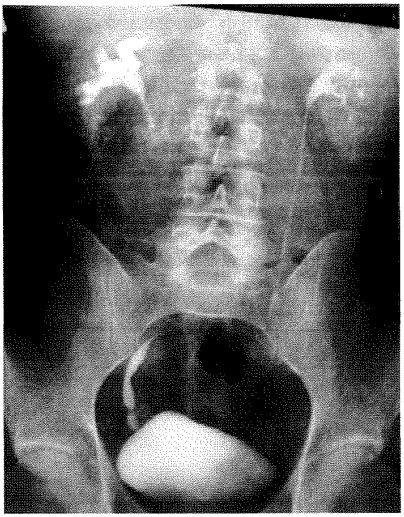


Figura 3.b. UIV- Calcul ureteral pelvin drept (parţial obstructiv!).

Urografia nu trebuie făcută în colică sau imediat după, deoarece se va obţine imaginea clasică de "rinichi alb", nefrograma certificând obstrucţia, dar neidentificând sediul ei.

Această procedură diagnostică, iniţial de primă intenţie, presupune o expunere la o doză mare de radiaţii, apariţia de efecte secundare la administrarea substanţei de contrast (alergie, insuficienţă renală acută, etc.). În acest context este înlocuită în recomandările Societăţii Americane şi Europene de Urologie cu tomografia computerizată spirală.

Tomografia computerizată spirală fără utilizarea de substanţă de contrast poate detecta într-un timp foarte scurt (10 minute) atât localizarea calculului, cât şi prezenţa sau absenţa obstrucţiei. Specificitatea tomografiei spirale (Helical CT) se apropie de 100%, evaluarea imaginilor obţinute făcând posibilă realizarea cu uşurinţă a diagnosticului diferenţial. Metaanaliza publicată în 2002 de Worster şi colab. demonstrează eficacitatea clară a tomografiei spirale faţă de urografia intravenoasă în diagnosticul litiazei.

Computer tomografia cu energie dual ă (DECT) este o metodă imagistică nouă, la care studiile in vitro efectuate până în prezent sugerează posibilitatea detecţiei compoziţiei calculului, informaţie care ar direcţiona tratamentul.

Diagnosticul de laborator

Posibilitatea aplicării unor măsuri terapeutice de prevenţie a apariţiei calculilor este legată de identificarea compoziţiei lor. De aceea este important să se facă analiza chimică a calculului eliminat ori de câte ori este posibil. În cazul unui pacient fără

istoric anterior de litiază, evaluarea de laborator va cuprinde excluderea unor afecțiuni sistemice: hiperparatiroidismul, acidoza tubulară distală, hiperoxaluria.

Examenul de urină va include determinarea pH-lui urinar, valori mai mari de 7,5 fiind sugestive pentru litiază de infecție, iar valori mai mici 5,5 fiind sugestive pentru litiaza de acid uric. În sedimentul urinar se va căuta prezența și tipul cristaluriei.

Pentru pacienții cu litiază renală recurentă, investigațiile de laborator vor fi extinse. Descrierea completă a testelor urinare și sangvine utile în diagnosticul litiazei este făcută în tabelul 3.

Tabelul 3. Analize de laborator utile în evaluarea litiazei urinare recurente.

Analize determinate	Valori normale	Scop
Teste sangvine		
Calciu	8,8-10,3 mg/dl	Diagnosticul hiperparatiroidismului primar, aportului crescut de vitamina D, sarcoidoză
Fosfor	2,5-5,0 mg/dl	Diagnosticul hiperparatiroidismului primar
Creatinina serică	0,6-1,2 mg/dl	Diagnosticul bolii cronice de rinichi
Bicarbonat	20-28 mmol/l	Diagnosticul acidozei tubulare distale
Clor	95-105 mmol/l	Diagnosticul acidozei tubulare distale
Potasiu	3,5-4,8 mmol/l	Diagnosticul acidozei tubulare distale, dezechilibre alimentare, afecțiuni gastrointestinale
Teste urinare (urina colectată în 24 ore)		
Volum	> 1,5 litri/zi	Decelarea cauzei litiazei prin volum scăzut
Calciu	<300 mg/zi bărbați <250 mg/zi femei	Decelarea hipercalciuriei
Oxalat	<40 mg/zi	Decelarea hiperoxaluriei
pH	5,8-6,2	Calcularea suprasaturării acidului uric și a fosfatului de calciu, diagnosticul acidozei tubulare distale
Fosfor	500-1500 mg/zi	Calcularea suprasaturării fosfatului de calciu
Citrat	>450 mg/zi bărbați >550 mg/zi femei	Decelarea nivelului scăzut de citrat și diagnosticarea acidozei tubulare distale
Acid uric	<800 mg/zi bărbați <750 mg/zi femei	Decelarea uricozuriei drept cauză a litiazei; calcularea

Sodiu	50-150 mmoli/zi	suprasaturării acidului uric Sfat dietetic; calcularea suprasaturării
Potasiu	20-100 mmoli/zi	Identificarea utilizării de săruri de potasiu; calculul suprasaturării
Magneziu	50-150 mg/zi	Decelarea malabsorbției; calcularea suprasaturării
Sulfat	20-80 mmoli/zi	Calcularea suprasaturării; determinarea producției nete de acizi
Creatinina	20-24 mg/kg/zi bărbați 15-19 mg/kg/zi femei	
Alte teste screening		
Cistina urinară	Negativ	Decelarea cistinuriei
Analiza biochimică a calculului		Clasificare şi adaptare tratament
Calculul suprasaturării		
Oxalat de calciu	6-10	Adaptarea tratamentului
Fosfat de calciu	0,5-2	Adaptarea tratamentului

14.6.3. Diagnosticul diferenţial

14.6.3.1. Diagnosticul diferenţial al colicii renale

Pentru a produce durere având caracter colicativ, calculul renal trebuie să se angajeze în ureter. În acest context, prezența unui calcul renal izolat la un pacient cu durere importantă abdominală sau în flanc obligă la efectuarea diagnosticului diferențial. Principalele cauze posibile sunt:

- obstrucții endoluminale date de: cheaguri (după puncție biopsie renală, tumori renale parenchimatoase sau de uroteliu), emboli tumorali, necroză papilară; totuşi, tumorile renale nu se prezintă în mod obişnuit cu tablou clinic de colică renală;
- compresiune extrinsecă: obstrucție infundibulară (îngustarea tijei caliceale), maladia joncțiunii pielo-ureterale, fibroza retroperitoneală, stenoze ovariene (posttraumatice);
- dureri de cauză musculoscheletală: lombosciatică, traumatisme, zona zoster;
- dureri de cauză abdominală: colecistită acută, ulcer duodenal, apendicită acută, diverticulită, ocluzie intestinală;
- dureri de cauză cardiovasculară: anevrism de aortă abdominală, infarct miocardic acut, infarct enteromezenteric, infarct renal;
- dureri de cauză obstetricală: sarcină ectopică, torsiunea ovariană, salpingită acută.

14.6.3.2. Diagnosticul diferenţial al hematuriei macroscopice

Principalele cauze de hematurie macroscopică sunt: tumorile renale maligne sau

benigne, tumorile de uroteliu superior, tumorile vezicale, pielonefrita acută, cistita acută hemoragică, tuberculoza urinară, rinichiul polichistic, contuziile renale şi vezicale.

14.7. COMPLICAŢIILE LITIAZEI

14.7.1. Complicaţii obstructive:

- *(uretero)hidronefroza* ce evoluează progresiv până la ocuparea completă a parenchimului renal şi care, în absenţa tratamentului, duce la compromiterea ireversibilă a nefronilor afectaţi;
- *anuria obstructivă* – este complicaţia ce adresează de urgenţă pacientul la camera de gardă din cauza anuriei brusc instalate. Este determinată de prezenţa unui obstacol pe rinichi unic funcţional, congenital, chirurgical sau, mai rar, obstrucţie simultană bilaterală.

14.7.2. Complicaţii infecţioase:

- *pielonefrita acută* – este o complicaţie frecventă a litiazei. Din cauza posibilităţii evoluţiei spre pionefrită şi sepsis, infecţia de tract urinar apărută la un pacient cu litiază este considerată complicată şi se tratează minim 14 zile (vezi capitolul *"Infecţiile tractului urinar"*);
- *hidronefroza infectată (uropionefroza)* – se caracterizează prin prezenţa colecţiilor purulente la nivelul paranchimului renal, rinichi de dimensiuni crescute sau normale, structura modificată, dar cu urini limpezi. Reprezintă o urgenţă urologică, fiind necesar drenajul percutan sau inserţia unei sonde ureterale „ JJ".

14.7.3. Complicaţii degenerative:

Boala cronică de rinichi secundară nefropatiei obstructive litiazice apare atunci când obstrucţia este bilaterală, pe rinichi unic funcţional sau chirurgical. Deteriorarea funcţiei renale este lentă şi poate duce la stadiul final al bolii cronice de rinchi după ani de zile. Studiul efectuat de Teichman şi colab. asupra evoluţiei pe termen lung a pacienţilor cu litiază renală coraliformă a decelat apariţia bolii cronice de rinichi la un procent de 28% din pacienţii monitorizaţi, după 8 ani de zile.

Principalele mecanisme descrise sunt ischemia renală indusă intraoperator pentru a limita hemoragia şi distrugerea parenchimului renal prin incizie. O altă explicaţie pentru deteriorarea funcţiei renale este cea iatrogenă, secundară nefrolitotomiei percutanate (NLP) sau altor tehnici chirurgicale. Totuşi, până în prezent nu există studii care să descrie corelaţii semnificative între pierderea funcţiei renale şi anumite tehnici chirurgicale.

14.8. TRATAMENTUL LITIAZEI

14.8.1. Litiaza calcică

Aportul crescut de lichide (cura hidrică) – modificarea concentraţiei factorilor promotori ai litogenezei poate preveni recurenţa litiazei. Până în prezent, atât studii observaţionale cât şi studii randomizate, placebo controlate, au demonstrat eficienţa aportului crescut de lichide. Nivelul optim al aportului hidric trebuie să fie mai mare de 2 l/zi.

Modificarea dietei – pacienţii cu nivel crescut al calciului urinar şi litiază calcică trebuie să reducă alimentele bogate în sare şi proteine de origine animală. Alte modificări ale dietei se impun în funcţie de analiza urinii pe 24 h. Astfel, dacă pacientul are un nivel scăzut al citraturiei, atunci el trebuie să crească consumul de fructe şi legume proaspete (de citrat). Iniţierea sau menţinerea în dieta zilnică a suplimentelor pe bază de calciu depinde de nivelul suprasaturării cu săruri de Ca din urina pacientului. Dacă suprasaturarea creşte, atunci suplimentele de Ca vor fi oprite.

Terapie medicamentoasă – este indicată la pacienţii cu litiază recurentă, severă în scopul prevenirii apariţiei de noi calculi.

Diureticele tiazidice sunt utilizate deoarece pot coborî excreţia urinară a calciului cu până la 150 mg/zi şi reduce rata recurenţei cu până la 90%. În mod uzual, se începe cu 25 mg/zi de Hidroclorotiazidă, fiind crescută ulterior până la 50-100 mg/zi. Pentru monitorizarea tratamentului se recomandă determinarea nivelului seric al potasiului din cauza riscului de apariţie a hipokaliemiei.

Allopurinolul este utilizat pentru tratarea litiazei calcice cu hiperuricozurie (100-300 mg/zi). Allopurinolul poate scădea rata recurenţei litiezei cu până la 80% în cazul hiperuricozuriei izolate.

Pentru o evaluare completă a posibilităţilor terapeutice în litiaza calcică vezi şi tabelul 4.

14.8.2. Litiaza urică

Principalul factor de risc în apariţia litiazei urice este nivelul scăzut al pH-lui. Alcalinizarea urinii este principala măsură terapeutică indicată în acest caz, având drept ţintă obţinerea unui pH urinar de 6,5 sau mai mare. Pentru obţinerea acestui deziderat se utilizează în mod obişnuit citrat de sodiu 30-40 mEq/zi sau bicarbonat de sodiu 4-5 linguriţe/zi. Dacă nu se poate obţine nivelul ţintă al pH-lui din cauza hiperuricozuriei marcate se poate adăuga allopurinol.

Măsurile de modificare a dietei care se impun în scopul prevenţiei recurenţei sunt:

- scăderea consumului de carne de porc, pui sau fructe de mare; pentru scăderea producţiei de acid uric;
- creşterea consumului de fructe şi legume, pentru a creşte pH-ul urinar;
- scăderea în greutate, fiind cunoscută legătura directă dintre obezitate, diabet şi rata mai mare de apariţie a litiazei urice.

Tabelul 4. Recomandări terapeutice pentru prevenţia recurenţei litiazei urinare.

Terapie	Mecanism de acţiune	Doză	Criterii de selecţie	Complicaţii/ Precauţii
Aport crescut de lichide	Scăderea suprasaturării prin diluţia urinii	Adecvată pentru a menţine volumul urinar > 2 litri/zi	Utilă pentru toţi pacienţii; posibil singurul tratament indicat la cei cu un singur episod de litiază	De evitat lichidele conţinând cantităţi crescute de sare sau carbohidraţi
Dieta	Scade suprasaturarea prin scăderea eliminării de calciu şi oxalat; menţine densitatea minerală osoasă, previne hiperoxaluria	Sodiul < 100 mmol/zi, proteine< 0,8 - 1 g de proteină de origine animală /kg/zi; oxalatul < 100 mg/zi, calciu 800-1000 mg/zi.	Recomandările pentru aportul zilnic de sodiu şi proteine sunt utile în special pacienţilor cu hipercalciurie sau hiperuricozurie; pentru calciu utile pentru toţi pacienţii cu litiază calcică	Complianţă scăzută la tratament; De evitat suplimentele de calciu
Diuretic de tip tiazidic	Scade suprasaturarea prin descreşterea excreţiei de calciu	Indapamidă 1,25-2,5 mg/zi; hidroclorotiazidă 12,5-25 mg de două ori/zi	Pacienţi cu hipercalciurie; poate fi utilă la anumiţi pacienţi cu normocalciurie	Hipokaliemia, hipotensiunea arterială, alergie şi fotosensibilitate
Citrat de potasiu	Scade suprasaturarea prin fixarea calciului; inhibă creşterea cristalelor de calciu	10-20 mmol de 2 sau 3 ori pe zi	Pacienţi cu hipocitraturie	Este necesară monitorizarea pH-ului urinar şi a suprasaturării fosfatului de calciu
Allopurinolul	Scade concentraţia urinară de acid uric, îmbunătăţind solubilitatea sărurilor de Ca	100-300 mg/zi	Pacienţi cu hiperuricozurie şi litiază calcică	Alergie

14.8.3. Cistinuria

Litiaza de cistină, cauzată de cistinurie, necesită în mod frecvent tratament pentru prevenţie. Tiopronina şi Penicilinamina sunt utilizate datorită creşterii solubilităţii cistinei. Alcalinizarea urinii ajută în terapia de prevenţie, dar nu este suficientă.

Dintre măsurile dietetice cu beneficiu posibil în litiaza de cistină sunt menţionate reducerea consumului de sare şi proteine de origine animală.

14.8.4. Calculi de infecţie

Calculii de struvit sau de infecţie se formează în tractul urinar superior în condiţiile prezenţei infecţiei urinare cu bacterii producătoare de urează. Calculii de struvit pot deveni foarte mari, coraliformi, necesitând intervenţie urologică.

Prevenţia recurenţei litiazei de struvit constă în eliminarea completă a calculului iniţial şi prevenţia infecţiilor de tract urinar.

14.8.5. Tratamentul colicii nefretice

Migrarea calculului pe ureter determină obstrucţie, acumularea de urină în amonte cu dilatarea cavităţilor pielo-caliceale şi secundar secreţia şi eliberarea de prostaglandină E2. Aceasta determină la rândul ei următoarea cascadă de evenimente:

- vasodilataţie arteriolară, creşterea fluxului sanguin renal, creşterea diurezei şi, în final, accentuarea distensiei pielocaliceale;
- sensibilizarea nervilor periferici prin eliberarea de bradikinină şi histamină cu activarea receptorilor durerii;
- creşterea contractilităţii musculaturii netede a tractului urinar (spasm).

Majoritatea pacienţilor care se prezintă la camera de gardă în timpul unui episod colicativ pot fi trataţi conservator cu medicaţie antalgică maximală până la eliminarea calculului, dacă acesta este de mici dimensiuni (3-4 mm).

Nu se recomandă administrarea perfuziei intravenoase cu antispastice pentru ameliorarea colicii nefritice. În foarte multe cazuri ameliorarea este tranzitorie, durerile reapărând după un scurt interval de timp. Se contraindică tratamentul cu Scobutil, întrucât efectele sunt limitate, iar pe de altă parte, se accentuează ileusul dinamic din colica nefretică, făcând evoluţia ulterioară şi mai dificilă.

Efectuarea ESWL în urgenţă pentru calculii radioopaci de mici dimensiuni, situaţi pe ureter, s-a dovedit eficace (în măsura în care reperajul a fost posibil!).

Terapia de urgenţă în colica renală constă în **medicaţia antalgică**. Studiile prospective, placebo controlate şi metanalizele publicate până în prezent arată că antiinflamatoriile nesteroidiene (AINS) şi analgezicele de tip opioid au eficienţă clinică similară în atenuarea durerii. Unii autori preferă AINS pentru rata mai mică de efecte secundare (greaţă, vărsături) şi efectul antiinflamator.

Medicamentele cele mai utilizate în practică sunt: Ketorol® (Ketorolac) fiole de 30 mg, 1-4 f/zi intramuscular sau intravenos, Dynastat® (Parecoxib) fiole de 20-40 de mg la 6-12 h, fără a se depăşi doza de 80 mg/zi, Xefo Rapid® (Lornoxicamum) comprimate de 8 mg, 1-2 cpr/zi.

Utilizarea AINS trebuie evitată la pacienţii cu istoric de boală cronică de rinichi sau deshidratare severă, deoarece intervin în mecanismul autoreglării de la nivelul rinichiului şi determină insuficienţă renală acută.

În aceste situaţii se preferă utilizarea opioidelor (Tramadol®, Morfină, Mialgin®, etc.). Există date recente, provenind dintr-un studiu randomizat care

sugerează folosirea asocierii dintre AINS şi opioide, pentru obţinerea unui răspuns mai rapid şi scăderea dozelor de opioid (Safdar et al).

Administrarea de lichide în colica renală este o măsura terapeutică controversată. Nu există date ştiinţifice care să demonstreze că hidratarea intravenoasă este mai eficientă în calmarea durerii sau în accelerarea eliminării calculului, recomandarea actuală fiind de a nu se perfuza pacientul în timpul colicii renale.

Al doilea obiectiv terapeutic în colica renală este facilitarea eliminării calculului sau **tratamentul de expulzie**. Probabilitatea ca pacientul să elimine spontan calculul depinde în primul rând de dimensiunea lui, şi într-o măsură mai mică de localizarea lui. Majoritatea calculilor cu dimensiuni mai mici de 4 mm în diametru se vor elimina spontan. Pentru calculi mai mari de 4 mm în diametru posibitatea eliminării scade progresiv odată cu creşterea în diametru, fiind improbabilă când calculul este mai mare de 7 mm. Calculii ureterali, situaţi proximal pe ureterul lombar, nu se elimină decât foarte rar spontan.

Clasele de medicamente utilizate în terapia de expulzie sunt: antispasticele, blocantele de canale de Calciu (Nifedipin), alfa blocantele (Tamsulosin - Omnic®) şi corticosteroizii. Există două metaanalize ale căror rezultate au fost publicate în 2006 şi 2007, ce compară eficacitatea blocantelor de canale de Ca şi a alfa blocantelor. Utilizarea alfa blocantelor sau a Nifedipinei în terapia de expulzie creşte cu un procent variind între 90% şi 54% şansele de eliminare a calculului faţă de terapia clasică. Pe baza acestor date, Ghidul Societăţii Americane de Urologie recomandă din anul 2000 folosirea lor, iar dintre cele două clase recomandând alfa blocantele selective (eficienţă uşor mai mare).

14.8.6. Tratamentul urologic

În cazul calculilor care nu se pot elimina spontan, aproximativ 10-20% din numărul total al calculilor simptomatici, se vor folosi tehnicile chirurgicale. Alegerea metodei sau tehnicii potrivite se va face pentru fiecare caz în parte în funcţie de dimensiunea, localizarea, tipul de calcul, prezenţa malformaţiilor anatomice sau a infecţiei.

Litotriţia extracorporeală (ESWL): utilizează undele de şoc pentru a fragmenta calculul; aceste unde de şoc se obţin prin descărcarea unor energii mari (15.000-24.000 volţi) în cuve cu apă degazeificată sau prin deplasarea unei suprafeţe activate prin descărcări electrice (emiţătoare piezoelectrice sau electromagnetice).

ESWL este eficientă pe majoritatea calculilor mai mici de 1,8-2 cm, cu excepţia celor de cistină sau struvit care pot fi rezistenţi la fragmentare. ESWL ajută la eliminarea a peste 80% din calculii la care se impune tratament urologic.

Nefrolitotomia percutanată (NLP): constă în introducerea percutanată, în rinichi, a unui nefroscop prin intermediul căruia calculii vor fi dezintegraţi şi apoi fragmentele extrase. NLP este eficientă în cazul calculilor mari sau coraliformi (peste 2,5-3 cm), calculi de struvit sau cistină, litiaza multiplă localizată în bazinet. De multe ori fragmentele restante după NLP sunt dezintegrate ulterior prin ESWL.

Ureteroscopia (retrogradă şi anterogradă): permite vizualizarea lumenului ureteral cu ajutorul unui ureteroscop, fiind folosită pentru extragerea calculilor de peste 1cm, îndepărtarea fragmentelor de calculi rezultate în urma ESWL sau în situaţia când ESWL pentru calculi ureterali a eşuat.

În contextul eficienţei crescute a tehnicilor noi de extragere a calculilor (ESWL, NLP, ureteroscopia), tehnicile chirurgicale clasice (ureterolitotomia, pielolitotomia, nefrolitotomia, nefrectomia) sunt foarte rar utilizate.

Litotriţia corporeală şi ureteroscopia sunt tehnicile urologice de primă intenţie în extragerea calculilor, conform recomandărilor Societăţii Americane de Urologie. Ureteroscopia este însoţită de o rată mai mare de succes în eliminarea completă a calculului, dar şi de o rată mai mare a complicaţiilor.

Din cele trei proceduri moderne care au schimbat fundamental tratamentul litiazei renoureterale, doar ESWL poate fi efectuată fără rahianestezie (în rare cazuri este necesară sedo-analgezie). Pe de altă parte nu trebuie să uităm că orice manevră endoscopică (cateterism ureteral, ureteroscopie sau NLP) are un potenţial traumatizant şi infectant care nu trebuie ignorat.

Bibliografie selectivă

- Curhan Gary C., Mark D. Aronson, Glenn M. Preminger, Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis in adults, *Up To Date*, sept. 2010.
- EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Guideline for the management of ureteral calculi. Baltimore (MD): American Urological Association Education and Research, Inc., European Association of Urology; 2007. 61 p.
- Fink Howard A., Joseph W. Akornor, Pranav S. Garimella et al., Diet, Fluid, or Supplements for Secondary Prevention of Nephrolithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials, *European Urology* 56 (2009) 72-80.
- .Hall Phillip M, Nephrolithiasis: Treatment, causes, and prevention, Cleveland *Clinic Journal of Medicine*, volume 76, number 10, october 2009.
- Miller Nicole L. Evan Andrew P., Lingeman James E., Pathogenesis of Renal Calculi, *Urologic Clinics of North America* 34 (2007) 295-313.
- Preminger Glenn M., Gary C. Curhan, The first kidney stone and asymptomatic nephrolithiasis in adults, *Up to Date*, sept 2010.
- Pricop Cătălin, Mischianu Dan, *Urologie*, Tehnopress, Iaşi, 2005.
- Safdar et al. Intravenous morphine plus ketorolac is superior to either drug alone for treatment of acute renal colic. *Ann Emerg Med* 2006; 48:173.
- Wilcox Christopher, Therapy in Nephrology and Hypertension, 3rd edition, Elsevier, Paris, 2008.
- Worster Andrew S, Richards Crispen G. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Reviews 2005 Issue 3.
- Worcester Elaine M., Fredric L. Coe, Calcium Kidney Stones, *The New England Journal of Medicine* 363:10, nejm.org, september 2010.
- Worcester Elaine M., Fredric L. Coe, Nephrolithiasis, Primary Care: *Clinics in office practice* 35 (2008) 369-391.

CAPITOLUL 15

INFECŢIILE TRACTULUI URINAR

15.1. DEFINIŢIE

Infecţiile tractului urinar (ITU) reprezintă situaţii patologice caracterizate prin pătrunderea şi multiplicarea bacteriilor în tractul urinar, manifestate prin bacteriurie. Colonizarea microbiană a urinii poate fi asimptomatică sau simptomatică. În absenţa infecţiei, tractul urinar este steril, cu excepţia 1/3 externă a uretrei la femei. Infecţia poate atinge uretra, vezica urinară, ureterele, bazinetul, papilele, calicele şi interstiţiul renal, dar şi structurile adiacente (fascia perineală, prostata, epididimul). Germenii cei mai frecvent implicaţi sunt bacteriile, mai rar virusuri, levuri, ciuperci.

Diagnosticul de infecţie urinară este documentat prin:

- examenul citobacteriologic al urinii (ECBU);
- bandelete reactive.

Pentru un *examen citobacteriologic corect*, trebuie respectate condiţiile de prelevare:

- toaleta corectă a zonei perineale;
- recoltarea urinii din mijlocul jetului urinar;
- recoltarea din prima urină de dimineaţă care este mai concentrată (dacă proba este recoltată în cursul zilei, se recomandă ca subiectul să încerce să nu urineze şi să nu bea timp de patru ore înainte de prelevare);
- proba de urină va fi transportată rapid la laborator (dacă nu este posibil, urina va fi conservată la frigider la 4°C).

Examenul bacteriologic oferă date privind:

- *citologia*: leucocite şi hematii pe ml sau pe mm^3 ;
- *bacteriologia*: identificarea şi numărul de germeni pe ml; această identificare este cuplată cu antibiograma.

O *infecţie urinară* este definită, după ECBU, prin *asocierea unei leucociturii* $>10^4$ */ml* (sau $10/mm^3$) cu *bacteriurie de* $> 10^5$ *UFC* (unităţi formatoare de colonii). Leucocituria este practic totdeauna prezentă în caz de infecţie urinară. *Leucocituria*

poate fi prezentă în absenţa germenilor în următoarele situaţii:

- *cu infecţie*: germeni particulari (tuberculoză, *Chlamidia*, *Mycoplasma*), prostatita acută, infecţii decapitate prin antibioterapie prealabilă;
- *fără infecţie*: contaminare urinară prin secreţie vaginală, nefropatii interstiţiale cronice, tumori uroteliale, inflamaţii vezicale (calculi, radioterapie pelvină), neovezică ileală.

Bacteriuria semnificativă se defineşte prin prezenţa a peste 10^5 unităţi formatoare de colonii (UFC)/ml urină ale unui singur bacil gram-negativ. O bacteriurie joasă, cuprinsă între 10^2 - 10^5 UFC/ml, semnifică contaminarea urinii, dar se interpretează ca ITU în condiţiile: (1) asocierii bacteriuriei joase cu piurie şi simptome clinice sugestive, (2) a bacteriuriei peste 10^3 UFC/ml ale unui singur bacil gram-negativ la un bărbat simptomatic, (3) a identificării *Staphilococcus saprophiticus* în orice cantitate la femei, (4) recoltării urinii la purtătorii de catetere – peste10^2 UFC/ml indiferent de numărul şi tipul de microorganisme, (5) recoltării urinii prin aspiraţie suprapubiană – prezenţa UFC în orice cantitate, indiferent de numărul şi tipul de microorganisme.

Diagnosticul de infecţie urinară prin *bandelete reactive* oferă informaţii privind:

- esteraza leucocitară care dovedeşte prezenţa leucocitelor; pragul de sensibilitate este de 10^4 leucocite/ml;
- nitriţii sunt martorii prezenţei bacteriilor capabile de a transforma nitraţii în nitriţi (în special enterobacteriaceele);
- anumiţi germeni sunt lipsiţi de nitrase-reductaza (coci gram +, *Pseudomonas*);
- bandeletele reactive au o sensibilitate de 90% şi o specificitate de 70%;
- un rezultat negativ este de obicei suficient pentru a exclude o infecţie urinară, exceptând situaţiile când simptomele sunt evocatoare;
- un rezultat pozitiv trebuie să fie confirmat prin ECBU, exceptând cazurile de cistită acută la femeie între 15-35 ani.

15.2. INCIDENŢĂ

ITU reprezintă o patologie foarte frecventă, în special la femeie, la care se estimează că o proporţie de 30% vor avea cel puţin un episod de infecţie urinară în cursul vieţii.

15.3. CLASIFICARE

15.3.1. ITU necomplicate

- La pacienţi fără anomalii funcţionale sau anatomice ale tractului urinar (tract urinar normal), cu funcţie renală normală, în absenţa manevrelor instrumentale sau a intervenţiilor chirurgicale urologice recente;

- Apar mai frecvent la femei între 18-40 ani, cu o incidență mai crescută în decada a 2[a] și a 3[a] de viață și sunt rare la bărbați;
- Germenele cel mai frecvent implicat este *Escherichia Coli* (70-95%); alți germeni implicați sunt: *Staphilococcus Saprophiticus* (25%), *Proteus mirabilis, Klebsiella, Enterobacter.*

15.3.2. ITU complicate

- La pacienții cu tulburări anatomice, funcționale (ex. reflux vezico-ureteral, nefropatie de reflux) sau obstructive (ex. calculi etc.) ale tractului urinar (tract urinar anormal) sau la pacienți cu deficiențe în apărarea gazdei: diabet zaharat, insuficiență renală, sarcină, imunosupresie, transplant, neutropenie;
- Apar mai frecvent la extremele de vârstă (nou-născuți sau copii cu anomalii anatomice ale tractului urinar, vârstnici peste 60 ani, în special bărbați cu patologie obstructivă prostatică și instrumentări urologice);
- Germenele cel mai frecvent implicat este *Escherichia Coli*; alți germeni implicați sunt *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Staphilococcus aureus.*

15.3.3. ITU joase

Bacteriuria asimptomatică
Cistita
Uretrita
Prostatita acută și cronică

15.3.4. ITU înalte

Pielonefrita acută
Urosepsis
Abcesele nefretice și perinefretice

15.3.5. În funcție de gradul de severitate

Cistita (CI)– grad de severitate 1
Pielonefrita ușoară sau moderată (PN)– grad de severitate 2
Pielonefrita severă (pielonefrita cu intoleranță digestivă: greață, vărsături) – grad de severitate 3
Urosepsis (US) *ușor, moderat, sever* – grad de severitate 4, 5 6.
US – sepsis cu punct de plecare de la nivelul tractului urogenital
US 4

- Temperatura > 38°C sau < 36°C
- Frecvența cardiacă > 90 / min

- Frecvenţa respiratorie > 20 respiraţii/min sau PaCO2 < 32mmHg (< 4.3kPa)
- Globule albe > 12 000 / mm^3 sau < 4 000 / mm^3 sau ≥10% forme imature
- Cu sau fără simptome de CI sau PN

US 5

- La fel ca US-4, dar asociat cu disfuncţie de organe, hipoperfuzie (hipoperfuzia sau anomaliile de perfuzie nu sunt limitate la acidoza lactică, oligurie sau alterarea acută a statusului mental) sau hipotensiune (tensiunea arterială sistolică < 90mmHg sau o reducere cu > 40mmHg faţă de valoarea de bază în absenţa altor cauze de hipotensiune).

US 6 (şocul septic)

- La fel ca US-4 sau US-5, dar cu hipotensiune persistentă după repleţie adecvată de fluide, tulburări de perfuzie (nu sunt limitate la acidoza lactică, oligurie sau alterarea acută a statusului mental).
- Pacienţii care sunt trataţi cu agenţi inotropi sau vasopresori pot să nu fie hipotensivi la momentul la care anomaliile de perfuzie sunt măsurate.

15.4. ETIOPATOGENIE

15.4.1. Sursa de infecţie

Sursa de infecţie este reprezentată de flora fecală. La femei germenii patogeni din intestinul gros colonizează vestibulul vaginal, pătrund în uretră, infecţia propagându-se pe cale ascendentă.

15.4.2. Calea de invazie bacteriană poate fi:

Ascendentă

Calea ascendentă este cea mai frecventă, rezervorul de infecţie fiind tractul digestiv, iar germenele cel mai implicat fiind *E. Coli* (95% ITU). Etapele transmiterii infecţiei sunt: colonizarea uretrei, pătrunderea şi multiplicarea germenilor în vezica urinară, iar prin depăşirea mecanismelor de apărare locală, refluxul vezico-ureteral şi intrarenal, propagarea infecţiei la uretere, bazinet, interstiţiu renal.

La femei ITU este favorizată de uretra scurtă, de actul sexual prin efectul mecanic de introducere a germenilor în vezică, folosirea contraceptivelor spermicide locale care alterează mediul vaginal.

La bărbaţi ITU este mai rară datorită uretrei mai lungi, colonizării mai reduse a regiunii periuretrale, mediu local mai uscat, şi a prezenţei substanţelor bactericide în secreţia prostatică.

Hematogenă

Calea hematogenă este mai rară, rezervorul de infecţie fiind un focar ORL, dentar, cutanat, prostatic etc., iar germenii implicaţi fiind stafilococii alb şi auriu,

Salmonella, Pseudomonas aeruginosa, Candida. Parenchimul renal este mai întâi colonizat cu germeni, ulterior producându-se infectarea secundară a urinii.

15.4.3. Adeziunea bacteriană

Adeziunea bacteriană se referă la capacitatea germenilor de a adera la mucoase şi la celulele uroteliale, colonizând astfel intestinul şi apoi perineul, uretra, vezica urinară, sistemul pielo-caliceal şi interstiţiul renal. Aderarea se face prin intermediul sistemelor de adeziune (ex. pilii sau fimbriile), realizându-se o legătură ireversibilă între adezinele bacteriene şi receptorii celulelor epiteliale.

15.4.4. Factorii de virulenţă bacteriană care influenţează infecţia

- ***E.Coli*** este germenele cel mai frecvent incriminat în apariţia ITU.
  Antigenele O (somatic) şi K (flagelar) conferă virulenţă şi uropatogenitate tulpinilor de *E. Coli. E.Coli* aderă la uroteliu (la nivelul receptorilor specifici) prin intermediul adezinelor situate pe vârfurile pililor sau fimbriile ce proemină pe suprafaţa bacteriană. Tulpinile cu pili "P" se ataşează la suprafaţa mucoasei gazdei, se sustrag de la legarea de către polimorfonucleare neutrofile, şi prezintă cele mai importante caractere de adeziune şi virulenţă. Produc pielonefrita şi asociat favorizează apariţia bacteriemiei. Tulpinile bacteriene prezintă şi alte componente uropatogene: **hemolizine** ce induc formarea de pori în membranele celulare, **aerobactina** - proteina ce permite captarea fierului din mediu necesar bacteriei, rezistenţa la acţiunea bactericidă a plasmei. Hemolizina favorizează inflamaţia cu efect citolitic pe celula renală; prin hemoliză se eliberează Fe care este captat de aerobactina ce favorizează creşterea bacteriană.
- ***Proteus mirabilis*** – au fimbrii manozo-rezistente: secretă urează, hemolizina cu efect toxic pentru celulele tubului contort proximal şi proteaza care distruge IgA.
- ***Klebsiella pneumoniae*** – are fimbrii manozo–sensibile, secretă aerobactina rezistentă la serul uman.
- ***Streptococcus faecalis*** – aderă la uroteliu, trece în sânge, se multiplică, aderă la endocard (se complică cu endocardita).
- ***Staphylococcus saprophyticus*** – aderă la uroteliu prin intermediul unui reziduu lactozaminic.

15.4.5. Factorii de apărare ai tractului urinar

- Fluxul urinar care realizează un efect de spălare a tractului urinar;
- Flora periuretrală saprofită ce se opune dezvoltării bacteriilor patogene;
- pH-ul vaginal acid;
- Secreţia prostatică cu acţiune bactericidă;
- pH-ul urinar acid, anumite substanţe din urină (imunoglobuline IgG, IgA,

lizozim, concentraţie de uree crescută, acizi organici);
- Proteina Tamm-Horsfall;
- Celulele epiteliale, polinucleare;
- Valvele vezico-ureterale;
- Mecanismele imune umorale şi celulare.

15.4.6. Factori care ţin de gazdă şi influenţează infecţia

Tabelul 1. Factori predispozanţi pentru pielonefrită.

obstrucţia tractului urinar cu stază urinară secundară	deficite imunitare
refluxul vezicoureteral şi intrarenal	constipaţia
sarcina	reducerea ingestiei de lichide
diabetul zaharat	micţiuni rare
manevre la nivelul tractului urinar	prostatita cronică
activitatea sexuală	homosexualitatea

Sensibilitatea mai mare a medularei pentru infecţie este motivată de:
- amoniacul are acţiune anticomplement;
- fluxul sanguin medular redus;
- hipertonia interferă reacţia antigen anticorp, influenţează mobilizarea granulocitelor, multiplicarea bacteriană, efectul bactericid al serului.

Răspunsul imun

Rinichiul produce local anticorpi (cele mai imunogene sunt antigenele O şi K). Imunoglobulinele produse la nivel renal au efect protector pentru infecţia ascendentă şi hematogenă. Mecanismele autoimune în pielonefrită ar explica perpetuarea leziunilor renale în absenţa bacteriilor (agresiune bacteriană → eliberare de componente celulare tubulare în circulaţie → răspuns imun → anticorpi). Infiltratul mononuclear din PNC sugerează o reacţie imună mediată celular (reacţie de hipersensibilitate întârziată).

15.5. FORME CLINICE

15.5.1. Cistita acută

15.5.1.1. Manifestări clinice:
- dureri micţionale, de tip arsură, exacerbate la sfîrşitul micţiunii;
- polakiurie diurnă sau nocturnă;
- dureri suprapubiene;
- tenesme vezicale, disurie;
- usturimi micţionale;
- urini tulburi (piurie), uneori rău mirositoare;
- urini hipercrome (hematurie iniţială sau terminală).

15.5.1.2. Date biologice:

- examenul urinii – leucociturie, hematurie
- bacteriurie semnificativă (> 10^5 UFC/ml, sau > 10^2 (10^3) UFC/ml în prezența piuriei și a simptomelor sugestive). În primoinfecția urinară, în ITU contactată în afara mediului spitalicesc nu este necesară urocultura. În ITU complicată, ITU recidivante, ITU contractate în mediul spitalicesc este necesară urocultura
- bandeleta urinară poate fi utilă pentru un diagnostic rapid:
  - determinarea esterazei leucocitare are o sensibilitate și specificitate bune pentru prezicerea unei leucociturii sau a unei bacteriurii semnificative (mai puțin sensibilă decât examenul microscopic);
  - determinarea nitriților (are o sensibilitate și specificitate înalte pentru detectarea prezenței enterobacteriilor ce convertesc nitrații la nitriți, dacă acestea se găsesc în concentrație de ≥ 10^5/ml).

15.5.1.3. Diagnosticul diferențial se face cu:

- vaginite;
- uretrite - boli cu transmitere sexuală (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonoreae*, infecția cu virus herpes simplu);
- prostatite;
- sindromul uretral (sindromul cistitic, în absența unei bacteriurii semnificative, poate fi determinat de *Chlamydia trachomatis*);
- pielonefrita acută.

Când cistitele survin cu un ritm de peste patru episoade pe an se impune un bilanț: ECBU, ecografie vezicală pentru cercetarea unei anomalii care să favorizeze infecția (tumoră, calcul, reziduu post micțional, mai ales la femeia vârstnică); *cistoscopia*, mai ales în caz de hematurie, permite descoperirea unei tumori, suspectarea unei tuberculoze.

15.5.1.4. Tratament:

Măsuri profilactice (se aplică în special în cazul infecțiilor recidivante):

- tratarea afecțiunilor ginecologice;
- igiena corporală și vestimentară (lenjeria de corp curată);
- toaleta regiunii perineale;
- micțiune postcoitum, cu efect eficient de spălare;
- hidratare suficientă;
- combaterea constipației;
- la femeile predispuse la episoade recurente de cistită, măsurile constau în:
  – creme antiseptice locale în aria periuretrală înaintea actului sexual;
  – profilaxia antimicrobiană cu doze mici după obținerea sterilizării urinii: administrarea zilnică sau de 3ori/săptămână de trimetoprim 100mg, trimetoprim sulfametoxazol 1 tb (480 mg/zi), nitrofurantoin 100 mg/zi;
  – la femeile cu infecții recidivante după actul sexual – aceleași recomandări după contactul sexual;

– la femeile în postmenopauză cu cistite: estrogeni intravaginal.

Tratamentul curativ al primoinfecției tractului urinar
Obiective:

- suprimarea simptomatologiei;
- vindecarea completă a infecției, fără a selecționa germeni mutanți rezistenți şi fără accidente terapeutice;
- prevenirea sau tratarea complicațiilor.

Mijloace nespecifice:

- hidratare corespunzătoare (administrare de lichide în cantitate mare circa 3l /zi), care contribuie la epurarea germenilor (prin efect de spălare);
- băi de şezut decongestionante;
- antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu: Diclofenac 100mg/zi);
- antalgice (de exemplu: No-spa 120 mg/zi)

Tratamentul etiologic: chimioterapice sau antibiotice
Calitățile chimioterapicului / antibioticului ideal:

- să aibă un spectru antibacterian cât mai larg;
- sa realizeze o concentrație urinară cât mai mare;
- să poată fi administrat în puține prize zilnice;
- să fie bine tolerat şi să nu aibă efecte toxice;
- raport cost/eficiență satisfăcător.

Exemple: cotrimoxazol, fluorochinolone (norfloxacin, ciprofloxacin), aminopenicilinele (amoxicilina, ampicilina, augmentin), cefalosporinele (cefaclor, cefalexine).

Scheme de administrare:

- ***doza unică*** prezintă riscul apariției recurențelor (cotrimoxazol 480 mg 4 cp; norfloxacin 800 mg; ciprofloxacin 500 mg)
- schema de ***3-5 zile*** – cea mai frecvent utilizată: (cotrimoxazol – 480mg/12 ore; nitrofurantoin – 100 mg x 4 ori/zi; norfloxacin – 400 mg/12 ore; ciprofloxacin - 250 mg/12 ore; augmentin – 625 mg / 12 ore)
- schema de ***7-10 zile*** nu oferă beneficii suplimentare.

Controlul bacteriologic
În primoinfecțiile tractului urinar contractate *în afara mediului spitalicesc*, controlul se poate face prin sumarul de urină sau cu bandeleta reactivă. Nu este necesară efectuarea uroculturii. Dacă pacienta este asimptomatică nu este necesar controlul de rutină al sterilizării urinii după terminarea tratamentului. În infecțiile contractate *în mediul spitalicesc* şi *în infecțiile recidivante* se face urocultura înaintea începerii tratamentului, se adaptează ulterior tratamentul în funcție de antibiogramă, iar controlul sterilizării urinii se efectuează prin urocultură după terminarea tratamentului.

În caz de reapariţie a infecţiei la mai puţin de două săptămâni de la terminarea tratamentului, se ia în considerare faptul că agentul infecţios nu este sensibil la medicamentul administrat şi se reiniţiază tratamentul cu un alt antibiotic timp de 7 zile.

Tabelul 2. Recomandări pentru terapia antimicrobiană empirică în cistitele acute necomplicate la femeile în premenopauză.

Substanţa	Doza zilnică	Durata
fosfomycin trometamol	3000 mg doză unică	1 zi
nitrofurantoin	50-100 mg la 6 ore	5-7 zile
nitrofurantoin MC	100 mg la 12 ore	5-7 zile
pivmecillinam	400 mg la 12 ore	3 zile
pivmecillinam	200 mg la 12 ore	7 zile
Alternative:		
ciprofloxacin	250 mg la 12 ore	3 zile
levofloxacin	250 mg	3 zile
norfloxacin	400 mg la 12 ore	3 zile
ofloxacin	200 mg la 12 ore	3 zile
cefpodoxime proxetil	100 mg la 12 ore	3 zile
Dacă rezistenţa germenilor la antibiotice este cunoscută (rezistenţa la E. coli <20%)		
TMP-SMZ (trimetoprim-sulfametoxazol)	160/800 mg la 12 ore	3 zile
trimetoprim	200 mg la 12 ore	5 zile

15.5.2. Infecţiile recurente

Infecţiile recurente (3 sau mai multe episoade simptomatice de ITU /an) pot apare în condiţiile persistenţei focarului de infecţie în organism cu acelaşi germen (insuficient tratat) sau în condiţiile reinfecţiei exogene, în absenţa unei anomalii anatomice sau urologice.

Particularităţi:

Infecţia recurentă după o cură de tratament de 3 zile trebuie tratată 7-10 zile cu unul din medicamentele amintite.

În caz de reapariţie a infecţiei la mai puţin de două săptămâni de la terminarea tratamentului, se ia în considerare faptul că agentul infecţios nu este sensibil la medicamentul administrat şi se reiniţiază tratamentul cu un alt antibiotic timp de 7 zile.

Infecţiile recurente la femei necesită profilaxie continuă sau profilaxie postcoitală cu nitrofurantoin (50–100 mg) sau cotrimoxazol (480 mg/zi) sau o flurochinolonă: norfloxacin 400mg sau ciprofloxacin 250 mg(1 tb) la culcare 3–7 zile/săptămână, timp de câteva luni.

Infecţiile recurente la femeile în postmenopauză impun şi tratamentul de substituţie cu estrogeni, local sau oral, care refac mucoasa atrofiată cu reapariţia lactobacililor vaginali, cu scăderea pH-ului local şi a colonizării vaginale cu enterobacteriacee.

15.5.3. Pielonefrita acută (PNA)

15.5.3.1. Definiţie:

Inflamaţia microbiană a bazinetului asociată cu invadarea interstiţiului renal.

15.5.3.2. Clasificare:

- PNA necomplicată (survine la o femeie tânără fără sarcină, aparent sănătoasă);
- PNA complicată (survine la o femeie gravidă sau la femei şi bărbaţi cu antecedente urologice, imunosupresaţi, transplantaţi, diabetici, insuficienţi renali etc.).

15.5.3.3. Manifestări clinice:

- sindromul infecţios (febră, frisoane, transpiraţii, cefalee, greaţă, vărsături, stare de rău);
- semne de afectare a tractului urinar superior: dureri lombare (uni sau bilaterale), uneori colicative; sindrom cistitic (usturimi micţionale, polakiurie, urini tulburi);
- examenul obiectiv: sensibilitate la palparea lojelor renale, manevra Giordano pozitivă, puncte ureterale superior şi mijlociu dureroase, punctele costo-musculare şi costo-vertebrale dureroase; durerea poate lipsi, mai ales la diabetici (neuropatie vegetativă), la etilicii denutriţi şi la transplantaţi.

15.5.3.4. Date biologice:

- sindrom inflamator: leucocitoză cu neutrofilie, valori crescute ale VSH, fibrinogenului, α_2 globulinelor, proteinei C reactive;
- sumar de urină patologic:
  - leucociturie/piurie + cilindri leucocitari (prezenţa acestora atestă originea renală a leucociturie);
  - hematurie (inferioară leucociturie);
  - proteinurie (sub 1g/24 ore).
- urocultură pozitivă (>100 000 germeni/ml);
- hemoculturile trebuiesc efectuate sistematic. Germenele cel mai frecvent întâlnit în pielonefritele comunitare, complicate sau nu, este *E. coli* (75% din cazuri), urmat de enterobacterii (*Proteus, Klebsiella, Enterobacter*) şi stafilococi. Pielonefritele acute nosocomiale sunt provocate în principal de *Pseudomonas aeruginosa* şi enterobacterii rezistente;
- cercetarea funcţiei renale: creatinina serică poate fi crescută (semn de gravitate); dozajul este indispensabil înaintea oricărui examen radiologic comportând injecţia de substanţă de contrast.

15.5.3.5. Date anatomo-patologice:

- Nefrită interstiţială acută: infiltrat interstiţial cu polimorfomononucleare neutrofile; edem interstiţial

15.5.3.6. Explorări complementare:
Ecografia renală (uneori computertomografia renală) este absolut necesară pentru excluderea unei anomalii urologice).

15.5.3.7. Diagnosticul pozitiv se face pe baza datelor clinice, biologice şi a explorărilor complementare.

15.5.3.8. Diagnosticul diferențial
În absența sindromului cistitic - cu alte boli febrile extrarenale:
- septicemii;
- amigdalită acută;
- pneumonie bazală;
- meningită.

În prezența sindromului dureros abdominal şi a sindromului febril ce domină simptomatologia - cu afecțiuni ce evoluează cu simptome dureroase abdominale:
- apendicita;
- sarcina ectopică;
- ruptura de chist ovarian;
- boala inflamatorie pelvină;
- diverticulita.

În prezența sindromului cistitic ce domină simptomatologia clinică - cu
- infecțiile urinare joase.

15.5.3.9. Tratament:
Se poate face în ambulator sau în spital.

Internarea pacientei/ pacientului cu pielonefrită acută se face în următoarele situații: necesitatea tratamentului parenteral (intoleranță digestivă), PNA complicată cu evoluție imprevizibilă şi cu posibilitatea apariției complicațiilor, lipsă de complianță la terapia cu antibiotice.

Măsuri generale
- repaus la pat – în perioada febrilă;
- căldură locală în regiunea lombară;
- hidratare corectă (>2000 ml/24 ore);
- reglarea tranzitului intestinal;
- alcalinizarea urinilor (bicarbonat de sodiu p.o.): favorizează activitatea antibioticelor de tip aminoglicozide sau macrolide.

Tratament etiologic: antibiotice

Se începe imediat după recoltarea uroculturii (± hemoculturi). Inițial empiric, ulterior se adaptează după antibiogramă. Se folosesc antibiotice cu spectru larg, în doză bactericidă, cu o concentrare mare în urină şi cu o difuziune tisulară bună (în special în medulară) care se vor administra parenteral sau pe cale orală în formele cu toleranță digestivă.

În *formele uşoare şi moderate*, cu toleranţă digestivă bună, contractate în afara mediului spitalicesc, terapia se poate face pe cale orală, timp de 10 - 14 zile.

Recomandări pentru terapia antimicrobiană empirică în pielonefritele acute necomplicate la femeile în premenopauză

Terapia orală în PN uşoare şi moderate

Fluorochinolonele administrate 7-10 zile pot fi recomandate ca primă linie de terapie dacă rezsitenţa la *E. coli* este sub 10%. Dacă se creşte doza de fluorochinolone, durata tratamentului poate fi redusă la 5 zile.

Substanţa	**Doza zilnică**	**Durata**
ciprofloxacin	500-750 mg la 12 ore	7-10 zile
levofloxacin	250-500 mg/zi	7-10 zile
levofloxacin	750 mg/zi	5 zile

Cefalosporinele de generaţia a 3 a pot fi utilizate ca alternative, studiile demonstrând o eficacitate clinică comparative cu fluorochinolonele, nu şi microbiologică.

- cefpodoxime proxetil 200 mg la 12 ore 10 zile
- ceftibuten 400 mg /zi 10 zile

Din cauza creşterii rezistenţei *E. coli* peste 10 %, cotrimoxazolul nu este indicat pentru terapia empirică, ci doar dacă agentul patogen este sensibil.

- TMP-SMZ 160/800 mg la 12 ore 14 zile
- Amoxiclav 0.5/0.125 g la 8 ore 14 zile

În situaţiile în care se cunoaşte că rezistenţa la fluorochinolone este crescută sau că există tulpini E. coli producătoare de beta-lactamază (peste 10%) terapia iniţială cu un aminoglicozid sau carbapeneme poate fi luată în considerare până la obţinerea antibiogramei când se va lua în considerarea terapia orală.

Terapia parenterală iniţială în PN severe:

În caz de intoleranţă digestivă (greaţă, vărsături) pot fi utilizate unul din următoarele antibiotice: fluorochinolone parenteral dacă rezistenţa la *E. coli* este sub 10%, cefalosporine de generaţia a 3a dacă rezistenţa la *E. coli* producătoare de beta lactamază este sub 10%, aminopeniciline cu inhibitor de beta lactamază în caz de sensibilitate cunoscută la agenţi patogeni gram pozitivi, aminoglicozide sau carbapeneme dacă rezistenţa la flurochinolone sau/şi tulpini *E. coli* producători de beta lactamază peste 10%.

Substanţa *Doza zilnică*

- ciprofloxacin 400 mg la 12 ore
- levofloxacin 250-500 mg/zi
- levofloxacin 750 mg/zi

Alternative:

- cefotaxime 2 g la 8 ore

- ceftriaxone 1-2 g /zi
- ceftazidime 1-2 g la 8 ore
- cefepime 1-2 g la 12 ore
- AmoxiClav 1.5 g la 8 ore
- piperacillin/ tazobactam 2.5-4.5 g la 8 ore
- gentamicin 5 mg/kg /zi
- amikacin 15 mg/kg /zi
- ertapenem 1 g /zi
- imipenem/cilastatin 0.5/0.5 g la 8 ore

Alternative:

- meropenem 1 g la 8 ore
- doripenem 0.5 g la 8 ore

În *formele severe* terapia se face în spital, pe cale parenterală şi se preferă biterapia: asocierea ampicilină/betalactamine cu chinolone sau aminopeniciline cu aminoglicozide:

- trimetoprim-sulfametoxazol – 160-800 mg/12 ore
- ciprofloxacin 200-400 mg/12 ore
- ofloxacin 200-400 mg/12 ore
- ampicilina 1g/6 ore
- ceftriaxone 1g/12 ore
- cefazolin 1g/8 ore
- gentamicina 1mg/kg corp/8 ore (dar este nefro şi ototoxică)
- tobramicina 1mg/kg corp/8 ore (risc mai mic de nefrotoxicitate)
- netilmicina 2mg/kg corp/12 ore (risc mai mic de nefrotoxicitate)
- amikacina 7,5 mg/kg/12 ore
- imipenem – cilasten 250-500 mg/8 ore
- aztreonam 1g/24 ore

După cedarea febrei, tratamentul parenteral este continuat cu tratamentul oral, durata tratamentului fiind de 14 zile în infecțiile necomplicate şi de 2-6 săptămâni în cele complicate.

După sterilizarea urinilor, urocultura de control se va face la 7, 14, 30 zile şi apoi lunar, timp de 6 luni. Uroculturile negative permit afirmarea vindecării. Dacă după 14 zile de tratament corect nu avem rezultate bune, trebuie cercetați cu atenție eventualii factori favorizanți.

15.5.3.10. Controlul bacteriologic:

La pacienții asimptomatici controlul de rutină al sterilizării urinii prin bandeleta urinară sau urocultură nu este necesar.

La femeile la care simptomele de pielonefrită nu se ameliorează în 3 zile, sau reapar în mai puțin de două săptămâni, se repetă urocultura, şi se ia în considerare ecografia renală sau computertomografia.

La pacienții fără anomalii urologice şi fără sterilizarea urinii, se ia în considerare faptul că agentul patogen nu este sensibil la antibioticul utilizat, şi se inițiază tratamentul cu un alt antibiotic timp de 14 zile.

Recăderile cu acelaşi germene impun reconsiderarea diagnosticului de PN necomplicată.

15.5.3.11. Evoluție:

PNA necomplicată are o evoluție favorabilă, răspunde la tratamentul corect efectuat în peste 90% din cazuri.

15.5.3.12. Complicații:

- pionefrita (abcesul renal);
- perinefrita supurată (flegmonul perinefretic);
- necroza papilară (colică renală, hematurie, bacteriurie, eliminare de sfaceluri în urină);
- septicemie;
- insuficiența renală acută.

15.5.4. ITU în sarcină

Infecțiile urinare la femeia gravidă au unele *particularități*:

- este patologia cea mai frecventă în sarcină (3-10% din femeile gravide);
- risc crescut de pielonefrită acută (la femeia gravidă, aproximativ 25% din infecțiile urinare joase netratate se complică cu pielonefrită acută);
- posibilitatea apariției complicațiilor obstetricale:
  - riscul de prematuritate este crescut la femeia a cărei sarcină se complică cu infecții urinare;
  - hipotrofia fetală este mai frecventă în caz de infecții rebele la tratament;
  - pielonefrita acută cu sindrom septicemic poate fi responsabilă de moartea in utero.

Factorii favorizanți ai ITU sunt:

- factori hormonali – progesteronul şi estrogenii:
  - *progesteronul* scade tonusul fibrelor musculare netede, în particular peristaltismul ureterelor ducând la dilatarea bazinetelor şi ureterelor – hidronefroza gravidică. *Estrogenii* favorizează hiperemia trigonului vezical şi aderența germenilor la nivelul celulelor epiteliale ale tractului urinar.
- factori mecanici:
  - odată cu dezvoltarea sarcinii, uterul gravid exercită o compresie asupra vezicii şi a ureterelor, mai importantă pe partea dreaptă, iar împingerea vezicii spre abdomen de către uterul gravid poate explica golirea incompletă în timpul micțiunii sau refluxul vezico-ureteral, care este mai semnificativ în trimestrul trei de sarcină.
- factori fizico-chimici:
  - urina gravidică are o concentrație crescută de acizi aminați şi zaharuri, este

alcalină, favorizând dezvoltarea germenilor.

- Factori nespecifici:
  - activitatea sexuală, igiena deficitară, anomalii de tract urinar, etc.

Forme clinice:

- bacteriuria semnificativă;
- cistita acută;
- pielonefrita acută.

Bacteriuria semnificativă la o gravidă asimptomatică este definită prin prezenţa > 10^5 UFC/ml acelaşi germene la două determinări, iar la o gravidă simptomatică > 10^3 UFC/ml.

Screening-ul bacteriuriei la gravide se face în timpul primului trimestru de sarcină. În plus, controlul urinei prin bandeletă reactivă şi ECBU va fi sporit la femeia diabetică sau în caz de antecedente de infecţie urinară. Bacteriuria asimptomatică detectată în sarcină trebuie eradicată cu terapie antimicrobiană (3 zile). Tratamentul bacteriuriei asimptomatice previne într-o proporţie destul de mare (80%) PNA gravidică. Controlul sterilizării urinii se face prin urocultură după terminarea tratamentului.

Tabelul 3. Tratamentul bacteriuriei asimptomatice în sarcină.

Antibiotic	Durata tratamentului	Comentarii
nitrofurantoin (MacrobidR)	100 mg la12 ore 5-7 zile	interzis în deficienţa în G6P
amoxicillin	500 mg la 22 ore 3-7 zile	rezistenţă crescută
amoxicillin/clavulanate	500 mg la 12 ore 3-7 zile	
cephalexin (KeflexR)	500 mg la 12 ore 3-7 zile	rezistenţă crescută
fosfomycin	3 g doza unică	

Cistita este mai frecventă în trimestrul II de sarcină, răspunde destul de bine la tratament (aceleaşi antibiotice ca în bacteriuria semnificativă, durata tratamentului 3 zile), iar vindecarea acesteia va fi controlată prin urocultură la 1 săptămână de la sfârşitul tratamentului. Bacteriuria persistentă va fi tratată. Reapariţia infecţiei după terminarea tratamentului impune efectuarea unei antibiograme corecte pentru alegerea celui mai bun antibiotic la care germenul să fie sensibil (se schimbă antibioticul), profilaxie continuă sau după actul sexual (nitrofurantoin 50-100 mg sau cefalexin 250-500 mg zilnic sau după actul sexual), cercetarea unei afecţiuni urologice concomitente, terapie prelungită cu antibiotice 7-10 zile. Apariţia unei infecţii la distanţă, cu alt germene, impune terapia specifică conform antibiogramei.

Pielonefrita acută apare în special în lunile a 5-a şi a 9-a, putând îmbrăca un tablou clinic tipic sau oligosimptomatic.

Tabelul 4. Tratamentul PN în sarcină.

Antibiotic	Doza
ceftriaxone	1-2g IV sau IM/24 ore
aztreonam	1g IV la 8-12 ore
piperacillin-tazobactam	3.375-4.5g IV la 6 ore
cefepime	1g IV la12 ore
imipenem-cilastatin	500mg IV la6 ore
ampicilina + gentamicina (risc de ototoxicitate, această schemă se administrează doar dacă nu avem alternative)	2g IV la 6 ore + 3-5mg/kg/zi IV în 3doze

Tratamentul ITU la gravide se face energic deoarece ele comportă un dublu risc: pentru mamă risc de septicemie, coagulare intravasculară diseminată, ruptură prematură de membrane, pielonefrită cronică, insuficiență renală cronică, iar pentru făt hipotrofie fetală, moarte în uter, moarte neonatală, infecție neonatală, naştere prematură. Se vor administra antibiotice cu mențiunea că vor fi evitate drogurile ce pot afecta fătul (nu se vor administra chinolone, aminoglicozide, cotrimoxazol). Când nu dispunem de rezultatele antibiogramei, se pot utiliza aminopenicilinele, cu sau fără inhibitor de beta- lactamază, dar, ținând cont de rezistența actuală a *E. coli*, se preferă o cefalosporină (se evită generația 1 dată fiind rezistența la această clasă). În caz de alergie la cefalosporină se poate recurge la nitrofurantoin (mai puțin în ultima lună de sarcină). În caz de obstrucție urinară cu hidronefroză se impune dezobstrucția prin montarea unei sonde JJ ureterale. În unele cazuri este necesară întreruperea sarcinii.

Durata tratamentului în PNA este de 14 zile. În condițiile în care se asociază şi alți factori de risc, durata tratamentului se poate prelungi. Tratamentul inițial în PNA se va face totdeauna în mediu spitalicesc pe cale parenterală cu o cefalosporină de generația a 3a, continuat ulterior cu un antibiotic per os. Supravegherea tratamentului se face prin ECBU la 48-72 ore după debutul tratamentului, la o săptămână după oprirea tratamentului, apoi o dată pe lună până la naştere.

15.5.5. ITU la pacienţii cu diabet zaharat

Bacteriuria asimptomatică la pacienții cu diabet zaharat nu conduce la complicații, ceea ce face ca screeningul şi tratamentul să nu fie garantate.

Alegerea agentului antimicrobian se face la fel ca pentru pacienții nediabetici.

Nu se alege de primă intenție trimetoprim-sulfametoxazol din cauza rezistenței crescute a celor mai mulți uropatogeni la acest chimioterapic şi a riscului de hipoglicemie.

Durata tratamentului ITU este mai lungă decât la pacienții nediabetici, dar încă nu se ştie clar care ar fi durata optimă.

15.5.6. ITU la femeile în postmenopauză

Factorii de risc pentru ITU la femeile în postmenopauză sunt: prezența sondei urinare, vaginita atrofică, incontinența, cistocelul, prezența rezidului vezical, ITU înainte de menopauză, statusul non-secretor.

Tratamentul cistitei şi pielonefritei acute este la fel ca la femeile în premenopauză.

Bacteriuria asimptomatică la femeile în vârstă nu trebuie tratată cu antibiotice.

Alegerea antibioticului optim, doza şi durata tratamentului la femeile vârstnice sunt similare cu cele recomandate la femeile mai tinere în postmenopauză.

Tratamentul profilactic: estrogeni intravaginal (restaurează flora vaginală, scad pH şi numărul de bacteriurii asimptomatice şi simptomatice, dar rezultatele sunt contradictorii), metode alternative ca afinele (conțin proantocianidina ce poate sa prevină colonizarea *E.coli* în mucoasa vaginală şi scade frecvența bacteriuriei), lactobacili probiotici pot să ajute dar nu sunt suficiente, profilaxie antimicrobiană la fel ca la femeile în premenopauză în cazul prezenței unor factori de risc ca obstrucție, vezică neurologică.

Terapia cu estrogeni pe cale orală la femeile tinere în postmenopauză are, pe lângă avantajul prevenirii ITU, evitarea simptomelor menopauzei, prevenirea osteoporozei, prevenirea cardiopatiei ischemice. Terapia cu estrogeni intravaginal la femeile cu vârsta peste 60 ani are şi avantajul îmbunătățirii simptomelor legate de vaginita atrofică şi îmbunătățirea incontinenței. Contraindicațiile absolute ale administrării de estrogeni sunt carcinomul endometrial, cancerul de sân, boala trombo-embolică, boala hepatică. Contraindicațiile relative: HTA, DZ.

15.5.7. ITU la pacienții cu boli renale

15.5.7.1. ITU la pacienții cu boală polichistică

Cei mai frecvenți germeni implicați în infecțiile urinare ale pacienților cu ADPKD sunt enterobacteriaceele (*E.coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas spp*). Computertomografia, chiar RMN sunt optime pentru evaluarea pacientului febril cu ADPKD, pentru detecția chiştilor renali, a pionefrozei şi abceselor perinefretice. La pacienții cu boală polichistică ITU joase (cistite, uretrite) se tratează la fel ca la pacienții cu tract urinar normal. ITU înalte trebuie diferențiate: pionefroza, PNA, infecția de chist renal.

Antibioticele liposolubile (fluorochinolonele) sunt de primă intenție în infecțiile chiştilor renali. Cefalosporinele, gentamicina şi ampicilina, care sunt ades utilizate pentru tratamentul pielonefritei, nu au efect asupra chiştilor renali. De multe ori aceşti pacienți pot să răspundă la administrarea de trimetoprim-sulfametoxazol şi cloramfenicol, dacă nu răspund la chinolone. Durata tratamentului antibiotic este de 4-8 săptămâni. Uneori se poate lua în considerare drenajul percutan al chiştilor renali.

Nefrectomia (unilaterală, bilaterală) este luată în discuție în eventualitatea unui transplant, în cazul germenilor multirezistenți, în cazul asocierii litiazei renale la

care nu se poate interveni prin alte metode.

15.5.7.2. ITU la pacienţii cu boală cronică de rinichi (BCR)

La pacienţii cu BCR uşoară (RFG 60-89 ml/min/1.73m^2) sau moderată (RFG 30-59 ml/min/1.73m^2) (fără oligurie) şi cu tract urinar normal, ITU joasă (cistita) poate fi clasată ca ITU „necomplicată" deoarece acest tip de infecţie nu are impact asupra funcţiei renale.

PNA la pacienţii cu BCR terminală dializaţi (RFG < 15 ml/min/1.73m^2) sau în predializă (RFG 30-15 ml/min/1,73m^2) sau cu anomalii de tract urinar (obstrucţie, reflux, boală polichistică, urolitiază, diabet dezechilibrat), sunt considerate „complicate" deoarece aceşti pacienţi pot să dezvolte urosepsis sever sau progresia BCR.

Diagnosticul şi alegerea antibioticului se fac la fel ca şi la pacienţii fără insuficienţă renală. Se evită antibioticele nefrotoxice. Ajustarea dozelor este necesară la pacienţii cu BCR care nu sunt dializaţi şi la cei care sunt dializaţi (HD sau DP). Durata tratamentului antibiotic la pacienţii cu BCR std 4, 5 şi dializaţi trebuie să fie mai mare comparativ cu cei fără insuficienţă renală, dar nu se cunoaşte exact durata optimă.

Bacteriuria asimptomatică se tratează doar la pacienţii ce primesc imunosupresoare, deoarece infecţia poate creşte rata de progresie a bolii renale.

În cazul recăderilor frecvente, se iau în considerare creşterea duratei tratamentului antibiotic sau terapia antimicrobiană pe termen lung. Uneori poate fi luată în discuţie şi nefrectomia (+ ureterectomia).

Tabelul 5. Agenţii antimicrobieni. Ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă renală. (vezi şi Anexa II)

		Adaptarea dozei (% din doza uzuală) (bazat pe RFG ml/min/1,73m^2)		
Medicament	**Doza uzuală**	**>50**	**50-10**	**<10**
Ciprofloxacin	400 mg i.v. 500 - 750 mg Po la 12 ore	100%	50-75%	50%
Levofloxacin	250 - 750 mg / / 24 ore	100%	500 - 750 mg doza iniţială, 250-750 mg/24 ore ulterior	500 mg doza iniţială, 250-500mg/48 ore ulterior
Gatifloxacin	400 mg / 24 ore	100%	400 mg doza iniţială, apoi 200 mg /zi	400 mg doza iniţială, apoi 200 mg /zi
Amoxicillin	250 - 500 la 8 ore	la 8 ore	la 8 ore	La 24 ore
Ampicillin/ Sulbactam	1-2 g ampicilina si 0,5-1g Sulbactam la 6-8 ore	100% (RFG >30)	la 12 ore (RFG 15 - 29)	la 24 ore (RFG 5 - 14)
Cefaclor	250- 500 mg la 8 ore	100%	50 - 100%	50%

Cefmandole	0,5-1 g la 4-8 ore	la 6 ore	la 6 - 8 ore	la 8 - 12 ore
Cefazolidine	0,25-2 g la 6 ore	la 8 ore	la 12 ore	50% la 24 - 48 ore
Cefotaxime	1 -2 g la 6 - 12 ore	la 6 ore	la 12 ore	la 24 ore sau 50%
Cefixime	200 mg la 12 ore	100%	75%	50%
Trimethoprim	100mg la 12 ore	la 12 ore	la 12 ore (RFG >30%); la 18 ore (RFG 10 -30%)	la 24 ore

Tabelul 6. Antibiotice dializabile (HD).

Eliminate	**Parțial eliminate**	**Nu sunt eliminate**
Ampicilina	Chinolone	Meticilina
Cefalosporine	Cotrimoxazol	Teicoplanina
Aminoglicozide		
Trimetoprim		

Bibliografie selectivă

- Warren J. W., Abrutyn E., Hebel J. R., Johnson J. R., Schaeffer A. J., and Stamm W. E., Guidelines for antimicrobial treatment ofuncomplicated acute bacterial cystitis andacute pyelonephritis in women. InfectiousDiseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999. 29(4): 745–58.
- Grabe B. M., Bjerklund-Johansen T. E., Botto H., Cek M., Lobel B., Naber K. G., Palou J., Tenke P., Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections, in European Association of Urology Guidelines, Urology EAo, Editor. 2008, European Association of Urology Arnhem, The Netherlands. p. 1–116.
- Tan J. S. and File T. M., Jr., Treatment of bacteriuria in pregnancy. *Drugs* 1992. 44(6): 972–80.
- Vercaigne L. M. and Zhanel G. G., Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994. 28(2): 248–51.
- Meiland R., Geerlings S. E., and Hoepelman A. I., Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs* 2002. 62(13): 1859–68.
- Stamm, W. E. and R. Raz, Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 1999. 28(4): p. 723–5.
- Naber K. G., Bergman B., Bishop M. C., Bjerklund-Johansen T. E., Botto H., Lobel B., Jinenez Cruz F., and Selvaggi F. P., EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). *Eur Urol* 2001. 40(5):576–88.

- Aronoff G. R., Drug prescribing in renal failure : dosing guidelines for adults. 4th ed. 1999, Philadelphia, PA.: American College of Physicians. 176 p. 31.
- Swan S. K. and Bennett W. M., Drug dosing guidelines in patients with renal failure. *West J Med* 1992. 156(6): 633–8. 33.
- Williams D. H. and Schaeffer A. J., Current concepts in urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol* 2004, 56(1): 15–31.
- Naber K. G., Scaeffer A. J., Heyns C. F., Matsumoto T., Shoskes D. A., Johansen T. E. B. Urogenital Infections, 2010, European Association of Urology

CAPITOLUL 16

BOLILE GENETICE RENALE

I. BOALA POLICHISTICĂ RENALĂ CU TRANSMITERE AUTOSOMAL DOMINANTĂ (ADPKD)

16.1. DEFINIŢIE, TRĂSĂTURI DE BAZĂ ALE ADPKD

ADPKD este o boală genetică, monogenică cu transmitere autosomal dominantă cu grad înalt de penetrabilitate. Este o boală sistemică ce evoluează cu manifestări renale, manifestări extrarenale şi cu mare variabilitate de expresie fenotipică.

16.2. EPIDEMIOLOGIE

ADPKD este:

- cea mai fecventă boală genetică cu transmitere monogenică cu potențial letal;
- cea mai frecventă boală genetică care determină polichistoză renală;
- răspândită uniform în toată lumea şi la toate rasele, egal la ambele sexe.

Prevalența raportată este între 1:400-1:1000 locuitori; 4-5% dintre pacienții care necesită dializă sau transplant sunt cu ADPKD.

16.3. GENETICĂ, BIOLOGIE MOLECULARĂ

ADPKD fiind o boală genetică cu transmitere dominantă şi penetranță aproape completă, 50% dintre descendenții *posibili* moştenind defectul. Variabilitatea fenotipică este explicată de o importantă heterogenitate genetică generată de mai multe elemente:

- faptul că nu există o singură genă responsabilă de apariția ADPKD, ci cel puțin două, posibil mai multe;
- genele identificate sunt PKD1 şi PKD2. PKD1 este localizată pe cromozomul 16p13.3 şi este responsabilă de aproximativ 85% dintre cazurile cu ADPKD, iar

PKD2 este localizată pe cromozomul 4p21 şi este responsabilă pentru 15% din cazuri;

- mutaţiile PKD1 şi PKD2 determină aproximativ aceleaşi modificări renale şi extrarenale cu câteva diferenţe:
  - creşterea mai rapidă a chisturilor pentru PKD1;
  - instalarea mai rapidă şi mai precoce a bolii renale cronice la indivizii PKD1.
- existenţa unei importante heterogenităţi alelice:
  - alela cu mutaţie genetică (dominantă) moştenită de la părintele ADPKD, nu determină modificări atâta timp cât alela moştenită de la părintele neafectat funcţionează normal; ulterior alela normală suferă un proces de inactivare într-un moment imprevizibil, context în care se iniţiază chistogeneza şi se declanşează evoluţia bolii;
  - existenţa de familii ADPKD cu: mutaţie la nivelul PKD1: manifestă forma "clasică" de boală, mutaţie la nivelul PKD2 (prezintă forma mai blândă de boală), heterozigotism cu mutaţii PKD1 şi PKD2, manifestă un debut şi o formă mai severă de boală decât cei cu o singură mutaţie, penetranţa incompletă PKD1(prezintă forma medie de boală), homozigotism PKD1 (de obicei sunt indivizi care decedează in utero.)
- prezenţa de gene modificatoare a expresiei PKD1 sau/şi PKD2;
- existenţa bănuită, nedovedită încă, a unei a treia gene PKD3, această ipoteză fiind susţinută de faptul că există indivizi şi familii cu polichistoză renală şi manifestări extrarenale specifice ADPKD care nu posedă nici gena PKD1 nici PKD2; de regulă gravitatea bolii la aceştia este medie.

Produsul genic al PKD1 este policistina 1 – o proteină membranară, iar produsul genic al PKD2 este policistina 2, proteină din structura canalelor de calciu (vezi figura 1).

Policistinele reprezintă o familie de proteine cu roluri multiple:

- controlează direcţia fluxului de lichid la nivelul epiteliului tubular;
- modulează şi controlează diviziunea celulară;
- asigură polaritatea celulară normală;
- intervin în determinarea presiunii arteriale sistemice.

Defectul generat de mutaţia genetică mai sus discutată, generează un deficit cantitativ al acestor proteine care are următoarele consecinţe:

- proliferare celulară anormală (prin modificarea inhibiţiei de contact) la nivelul celulelor de la nivelul epiteliului tubular;
- apoptoza precoce a celulelor parenchimului renal;
- fluxuri anormale de electroliţi şi apă la nivelul epiteliului tubular modificat.

Deşi nu se ştie cu precizie care este mecanismul iniţierii şi creşterii chistului renal se pare că cele enumerate mai sus stau la baza acestui proces. PKD este o "ciliopatie", defectul primar care stă la baza chistogenezei fiind la nivelul cililor; una dintre cele mai importante consecinţe ale acestor modificări este proliferarea celulară intensă, care permite în stadiul actual de cunoştinţe, afirmaţia că ADPKD este o neoplazie benignă.

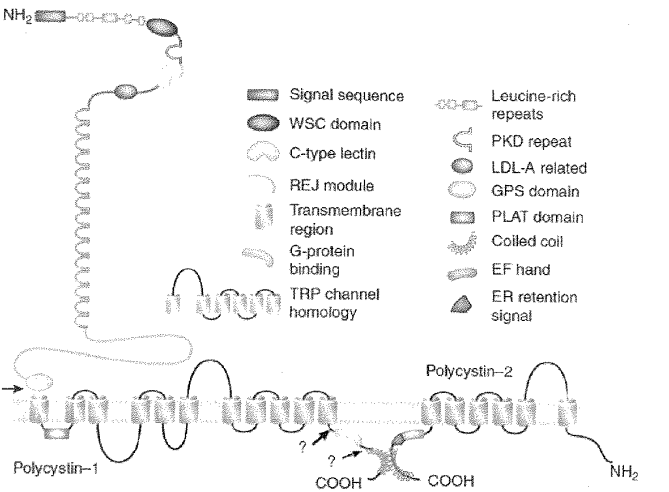


Figura 1. Modelul molecular al proteinei PKD1 (policistina 1) şi PKD2 (policistina 2) (după VE Torres şi PC Harris).

16.4. INIŢIEREA FORMĂRII ŞI CREŞTEREA CHIŞTILOR

Chistogeneza este determinată de defectul genetic. Expresia histologică şi fiziopatologică a acestuia constă in:

- proliferarea celulară anormal crescută la nivelul epiteliului tubular ceea ce declanşează apariţia chisturilor;
- flux electrolitic şi lichidian patologic în relaţie cu anormalitatea epiteliului de căptuşire a chistului, cu acumulare de lichid în interior, ceea ce asigură, alături de continuarea proliferării celulare, creşterea acestuia.

În contextul heterogenităţii genetice şi a variabilităţii fenotipice, există mari diferenţe între indivizii ADPKD în ceea ce priveşte:

- vârsta la care se iniţiază chistogeneza;
- viteza de creştere a chisturilor;
- dimensiunile renale la care se ajunge (de ex făcând corecţia pentru vârstă şi sex volumul rinichilor ADPKD este cu 2/3 mai mare în PKD1 decât în PKD2).

Nu toţi nefronii suferă degenerescenţă chistică în ADPKD. Din cei 2 milioane de nefroni pe care îi conţin rinichii umani doar aproximativ 5000 suferă degenerescenţă chistică. Acest procent mic de celule degenerate nu explică pierderea treptată a funcţiei renale decât prin compresiunea pe care aceştia o determină asupra ţesutului din jur cu următoarele consecinţe:

- ischemie prin compresiunea vaselor;
- perturbarea filtrării glomerulare prin comprimarea tubilor nefronilor învecinaţi;

- declanşarea fibrogenezei;
- eliberarea de la nivelul nefronilor degeneraţi chistic a unor "mesageri" nefrotoxici care deteriorează funcţional restul parenchimului.

16.5. MANIFESTĂRI CLINICE

Tabloul clinic în ADPKD cuprinde manifestări renale sau extrarenale şi hipertensiunea arterială.

16.5.1. Manifestări renale

ADPKD este o boală caracterizată de apariţia şi creşterea expansivă a chisturilor renale. Cea mai frapantă modificare, obligatorie pentru diagnostic este polichistoza renală bilaterală. Chisturile se formează la nivelul tubilor nefronilor, pe toată lungimea lor începând cu tubii colectori. Devin decelabili (de obicei ecografic) la orice vârstă. În familiile ADPKD descendenţii care nu manifestă polichistoză precoce decelabilă trebuie urmăriţi ecografic până la vârsta de 30 ani. De regulă dacă până la această vârstă nu se constată prezenţa polichistozei este foarte probabil că individul nu a moştenit boala.

Prezenţa şi creşterea chisturilor se face progresiv pe tot parcursul vieţii; se poate ajunge la dimensiuni monstruoase ale rinichilor. Rinichiul individului normal cântăreşte 120-140 g, în timp ce rinichiul polichistic din ADPKD poate ajunge la greutatea de 4000 g. Prezenţa chisturilor renale generează multiple complicaţii precum durerea, hematuria, complicaţiile infecţioase sau manifestări legate de compresiune asupra organelor din jur.

Litiaza renală este frecventă la pacienţii ADPKD; poate fi urică sau calcică şi prin prezenţă şi complicaţii creşte numărul episoadelor de durere renală (colicativă sau nu), hematurie nonglomerulară (macroscopică sau microscopică), infecţie. Este foarte importantă obiectivarea şi înlăturarea obstrucţiei prin calcul. Pot apărea dificultăţi de diagnostic ecografic din cauza prezenţei chisturilor şi a calcificărilor de la nivelul peretelui chistic, motiv pentru care deseori, pentru corectitudinea diagnosticului, e necesară explorarea CT sau RM (vezi figura 2).

Consecinţă a prezenţei şi creşterii chisturilor este instalarea şi progresia bolii renale cronice care poate intra în scenă la orice vârstă (în contextul variabilităţii fenotipice menţionate). Marea majoritate a pacienţilor ADPKD prezintă deteriorarea funcţiei de epurare renală în decada a 5-a sau a 6-a de viaţa şi ajung să necesite terapie de substituţie renală în decada a 7-a.

Contribuie la apariţia şi progresia BRC şi:

- fenomenele moleculare specifice - apoptoza precoce, fibroza de la nivelul parenchimului renal;
- evoluţia hipertensiunii arteriale;
- consumul îndelungat de AINS şi antalgice la care sunt predispuşi aceşti pacienţi.

MRI obiectivează obstrucție postrenală cu hidronefroză a rinichiului polichistic drept.

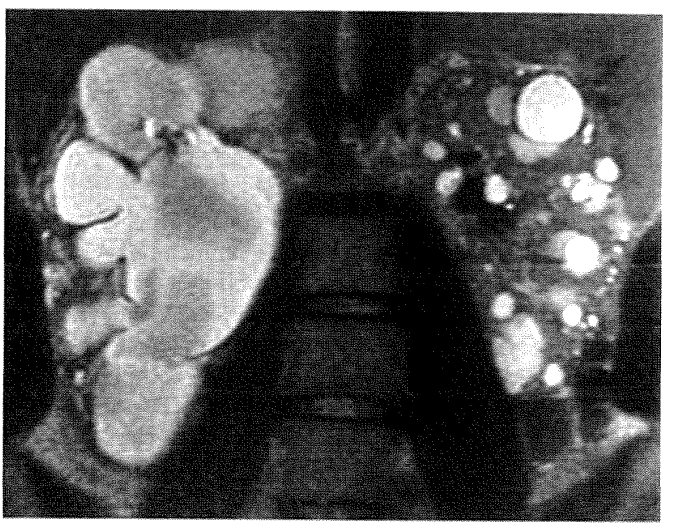


Figura 2. Ecografie renală asimetrie stg./dr. "chisturile" de la nivelul rinichiului drept comunică între ele (v. săgeata) sugerând hidronefroză dreaptă.

16.5.2. Manifestări extrarenale

Se împart în 2 tipuri:

16.5.2.1. Manifestări extrarenale de tip polichistoze

Localizările extrarenale ale polichistozelor sunt:

- polichistoza hepatică – cea mai frecventă manifestare extrarenală;
- mult mai rar – polichistoza pancreatică, a veziculelor seminale, subarahnoidiană, tiroidiană.

Polichistoza hepatică apare cel mai adesea la femeile ADPKD fiind posibilă o

implicare hormonală; aceasta cu atât mai probabilă cu cât polichistoza hepatică este mai severă la multipare. Complicaţiile generate de această localizare extrarenală sunt rare. De regulă prezenţa lor se exprimă mai pregnant la cazurile care necesită nefrectomie, mai ales bilaterală; decomprimarea şi spaţiul suplimentar care apare în urma înlăturării rinichilor de dimensiuni mari, creează condiţii pentru expansionarea chisturilor hepatice. Redimensionarea acestora favorizează complicaţii precum durerea, hemoragia sau infecţia.

16.5.2.2. Manifestări extrarenale care nu sunt polichistoze:

- Anevrisme vasculare cerebrale;
- Alte suferinţe vasculare cerebrale: disecţii de artere intracraniene, dolicoectazie arterială intracraniană;
- Anevrisme vasculare cu alte localizări: aorta, coronare, iliace;
- Valvulopatii: prolaps de valvă mitrală, insuficienţă mitrală, insuficienţă aortică;
- Diverticuloză colică;
- Hernii ale peretelui abdominal anterolateral.

Dintre aceste localizări, cele mai frecvente sunt anevrismele vasculare cerebrale, fiind regăsite la circa 20-30% dintre pacienţii cu ADPKD. La pacienţii ADPKD anevrismele vasculare cerebrale se întâlnesc de 5 ori mai frecvent decât în populaţia generală. O caracteristică importantă constă în tendinţa la agregabilitate familială. Într-o familie ADPKD în care a existat un membru ADPKD cu anevrism vascular cerebral riscul de a exista aceeaşi malformaţie la ceilalţi membri ai familiei este deasemenea de 5 ori mai mare. Prezenţa anevrismelor vasculare cerebrale se exprimă prin simptome generate de compresiune pe structurile din jur sau în mod dramatic prin consecinţele rupturii lor.

Odată cu îmbunătăţirea screeningului pentru ADPKD se propune din ce în ce mai insistent screening RM pentru anevrismele vasculare cerebrale în familiile cu risc.

16.5.3. Hipertensiunea arterială (HTA)

Are o poziţie specială printre manifestările ADPKD. Este generată la nivelul rinichiului afectat şi reprezintă în acelaşi timp un important factor de agresiune renală şi de progresie a bolii renale cronice. HTA este prezentă la 75-80 % dintre pacienţii ADPKD tinzând spre 100% după instalarea BRC.

În patogenia hipertensiunii, un rol important îl are ischemia indusă de compresiunea exercitată de chisturile renale pe parenchimul învecinat. Policistinele se pare că au deasemnea un rol în determinarea valorilor presiunii arteriale; perturbarea sintezei lor datorată defectului genetic din ADPKD contribuie la instalarea şi întreţinerea hipertensiunii arteriale. Acest mecanism molecular este cu atât mai credibil cu cât s-a observat că la unii copii cu ADPKD poate apărea HTA de graniţă sau variabilitate anormală a TA cu reducerea dipingului nocturn mult înainte de apariţia chisturilor renale.

Variabilitatea fenotipică se exprimă prin mari diferenţe între indivizii ADPKD

din familii diferite dar şi din cadrul aceleaşi familii. Diversitatea de expresie furnizează cazuri extreme în aceeaşi familie pot coexista membri cu polichistoză renală asimptomatici în decada a 10-a de viata şi cu funcţie de epurare renală adecvată vârstei şi membri care manifestă polichistoză cu dimensiuni renale foarte mari din viaţa intrauterină.

Cu toate acestea din punct de vedere clinic caracterul de boală genetică nu este întotdeauna evident. La aproximativ 10% dintre pacienţii cu polichistoză renală obiectivată ecografic nu se descrie un istoric familial pozitiv pentru ADPKD. În familiile acestea deseori ecografia abdominală efectuată ca screening sau pentru evaluarea altor suferinţe obiectivează polichistoza renală la indivizi asimptomatici pentru ADPKD. Această situaţie este generată de expresivitatea foarte variabilă a ADPKD; chiar în cadrul aceleaşi familii coexistă pacienţi ADPKD asimptomatici, paucisimptomatici şi hipersimptomatici. Trebuie luată în calcul de asemenea şi eventualitatea mutaţiilor spontane.

Vârsta medie de debut este de 53.3 ani pentru cei cu PKD1 şi 74 ani pentru cei cu PKD2. La o mare parte dintre pacienţii ADPKD boala devine simptomatică în intervalul 30-50 ani.

Intrarea în scenă a ADPKD se face prin:

- durerea lombară sau la nivelul flancurilor – cel mai adesea;
- hematuria macroscopică sau microscopică;
- decelarea de rinichi cu dimensiuni mari;
- simptome generate de compresiunea organelor din jur - tulburări de ventilaţie, senzaţie de saţietate precoce.

Există deasemenea situaţii în care diagnosticul de ADPKD porneşte de la explorarea hipertensiunii arteriale.

16.6. DIAGNOSTIC

16.6.1. Diagnostic molecular

ADPKD este o boală genetică autosomal dominantă cu transmitere monogenică. Diagnosticul molecular poate fi efectuat, însă, cu dificultate din cauza heterogenităţii genetice: existenţa celor două gene responsabile (PKD1, PKD2), mutaţii ale acestor gene etc., elemente care cresc complexitatea şi costul tehnicii de lucru, limitând utilizarea.

Există un viitor al acestui tip de diagnostic marcat de unele necesităţi:

- noile terapii patogenice care vizează reducerea dimensiunilor renale şi ale vitezei de creştere a chisturilor şi rinichilor vor fi utile la pacienţii aflaţi în stadiile precoce de boală care, în special în absenţa unui istoric familial limpede, vor trebui să beneficieze de o încadrare corectă a polichistozei renale;
- evaluarea potenţialilor donatori de rinichi asimptomatici, dar care provin din familii ADPKD sau care au manifestări incerte;
- diagnosticul diferenţial al polichistozelor renale la cei cu manifestări severe ale bolii dar fără istoric familial;

- evaluarea prognosticului separând familiile cu PKD1 de familiile cu PKD2 şi încadrând corect cazurile cu debut precoce al ADPKD.

Până la dezvoltarea şi îmbunătăţirea diagnosticului molecular, diagnosticul ADPKD se stabileşte clinic şi ecografic. Pentru a putea afirma că un pacient are ADPKD trebuie ca acesta să prezinte:

- polichistoză renală bilaterală;
- istoric familial care să dovedească transmiterea autosomal dominantă.

16.6.2. Diagnostic ecografic

Diagnosticul de polichistoză renală se stabileşte ecografic iar criteriile de diagnostic sunt discret influenţate de vârsta pacientului după cum urmează:

Tabelul 1. Criterii de diagnostic ecografic al ADPKD.

Vârsta	Criteriu
	Criterii de diagnostic PKD1 (Ravine)
15-29	>2 chisturi unilateral sau bilateral
30-39	>2 chisturi în fiecare rinichi
40-59	>2 chisturi în fiecare rinichi
>60	>4 chisturi în fiecare rinichi
	Criterii de diagnostic revizuite
15-29	>3 chisturi unilateral sau bilateral
30-39	>3 chisturi unilateral sau bilateral
40-59	>2 chisturi în fiecare rinichi
>60	>4 chisturi în fiecare rinichi

Deseori se intâmplă ca istoricul familial să fie negativ sau să lipsească datele. În aceste condiţii polichistoza renală poate fi încadrată în diagnosticul de ADPKD numai dacă coexistă manifestări extrarenale caracteristice.

16.7. PROGNOSTIC

Prognosticul ADPKD depinde de:

- evoluţia funcţiei renale;
- evoluţia comorbidităţilor cardiovasculare determinate de hipertensiunea arterială;
- prezenţa şi complicaţiile anevrismelor vasculare cerebrale.

Evoluţia funcţiei renale

Rata de degradare a funcţiei renale se corelează cu creşterea volumului renal care este de 5,7% pe an (vezi figura 3). Creşterea volumului renal se datorează creşterii chisturilor; acestea determină deteriorarea funcţiei renale prin compresiunea pe care o exercită pe parenchimul din jur unde se produce:

Figura 3. Rinichi polichistic.

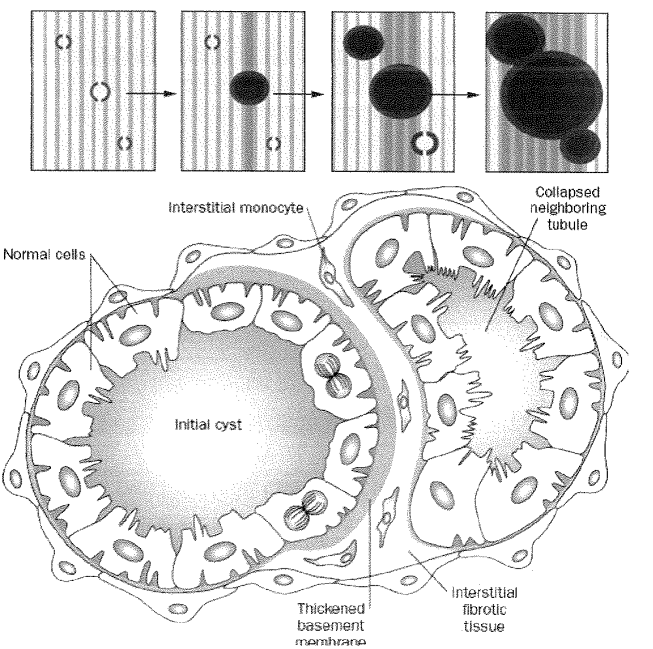


Figura 4. Reprezentarea schematică a relaţiei dintre chisturile renale în creştere deconectate din circuitul tubular (culoarea maro) şi tubii renali adiacenţi (culoarea galbenă) cu fibroză perichistică (culoarea roşie) (după Grantham JJ şi Mulamalla S).

- ischemie;
- blocarea fluxului urinar prin tubii învecinați (asemănător cu situația creată de obstrucția ureterală persistentă) (vezi figura 4);
- inflamație la nivelul interstițiului renal urmată de fibrogeneză (vezi figura 5).

Boala cronică de rinichi poate surveni la pacientul ADPKD la orice vârstă, însă pentru marea majoritate a cazurilor prima creştere evidentă a creatininei plasmatice se înregistrează în decada a patra/a cincea de viață. Odată instalată retenția azotată, degradarea funcției renale este accelerată la pacientul ADPKD mai mult decât în BCR de altă cauză (vezi figura 6).

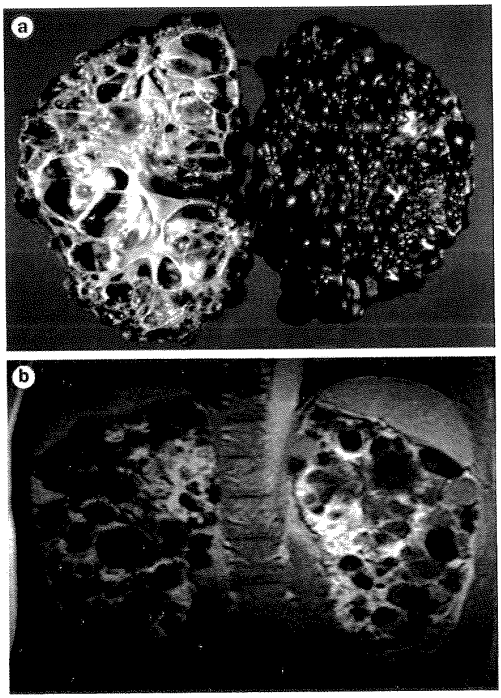


Figura 5. Rinichi ADPKD în stadiul 5 al BRC
Chisturile au înlocuit parenchimul renal şi sunt separate
între ele doar de benzi de fibroză (după Grantham JJ şi Mulamalla S).

În acelaşi context de variabilitate fenotipică a pacientului cu ADPKD, în ultimii ani s-a semnalat următorul aspect: există pacienți cu acelaşi volum renal mare dar cu parenchim restant în cantități diferite funcție de modul de distribuție a chisturilor în interiorul parenchimului (vezi figura 7). Prognosticul funcției renale depinde în ultimă instanță de cantitatea de parenchim restant.

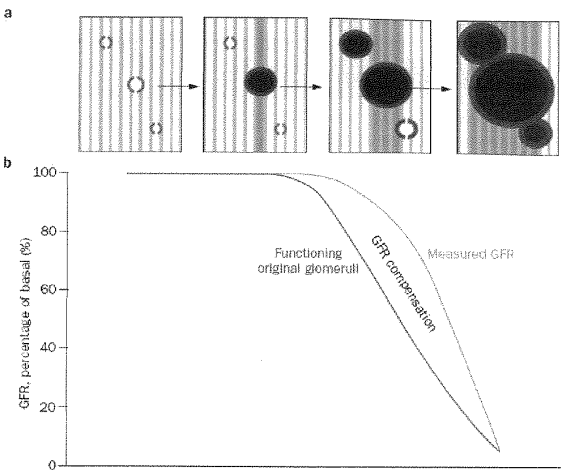


Figura 6. Relaţia dintre creşterea chisturilor şi modificarea GRF (după Grantham JJ şi Mulamalla S).

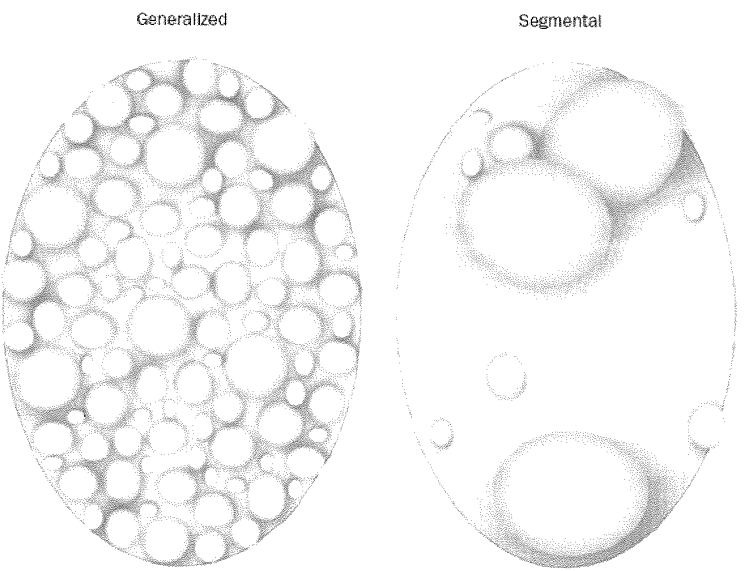


Figura 7. Distribuţie generalizată şi segmentară a chisturilor renale. Pentru acelaşi volum renal cantitatea de parenchim este diferită – mai mare în rinichiul din dreapta, cu distribuţie segmentară a chisturilor (după Kyongtae T B şi Grantham JJ).

O evaluare a prognosticului unui pacient ADPKD trebuie obligatoriu să includă determinarea în dinamică a parenchimului restant. Aceasta în special în condiţiile în care se doreşte abordarea cât mai curând a terapiei patogenice care se va adresa în special pacienţilor cu suficient parenchim restant.

Evaluarea cantitativă şi în evoluţie a volumului renal şi a parenchimului restant se poate face prin CT (cu riscuri legate de iradiere şi folosirea contrastului iodat) sau MRI (cu riscuri reduse comparativ cu CT). Există în prezent tehnici MRI standardizate în acest scop iar "Consorţiul Radiologic pentru Studiu Imagistic al Bolii Polichistice Renale" (CRISP) propune protocoale de evaluare în dinamică a pacientului ADPKD. Această dezvoltare a "imagisticii de prognostic" se petrece în paralel cu selectarea şi verificarea terapiei patogenice.

16.8. TRATAMENT

Există următoarele variante de intervenţie terapeutică pentru ADPKD:

- *tratamentul conservator* - de combatere a factorilor de agresiune renală; dată fiind prezenţa marcantă a hipertensiunii arteriale, un loc important îl ocupă tratamentul antihipertensiv;
- *tratamentul complicaţiilor;*
- *tratamentul patogenic* se referă la abordarea medicaţiei cu rol în încetinirea creşterii volumului renal considerat în relaţie directă cu pierderea funcţiei renale;
- *tratamentul bolii renale cronice* cu etapa de conservare a funcţiei renale reziduale, urmată de etapa terapiei de substituţie.

16.8.1. Tratamentul antihipertensiv

Tratamentul antihipertensiv este necesar la 75-80% dintre pacienţii cu ADPKD. HTA de graniţă şi/sau variabilitatea circadiană anormală a TA pot fi prezente din copilărie, motiv pentru care se discută despre terapia acestor cazuri chiar anterior intrării în scenă a polichistozei renale. Această abordare este necesară pentru combaterea efectelor secundare renale şi cardiace rezultate în urma acţiunii de lungă durată a HTA.

Dat fiind mecanismul ischemic prin care se iniţiază hipertensiunea în ADPKD, folosirea inhibitorilor de enzimă de conversie şi a blocanţilor receptorilor de angiotensină este o alegere logică şi utilă, corelându-se de regulă cu o corecţie bună a valorilor TA. Există variaţii de răspuns de la un individ la altul, motiv pentru care principiul în alegerea şi folosirea terapiei antihipertensive este că trebuie folosită acea medicaţie ce corectează cel mai bine valorile TA, în acest fel protejându-se şi funcţia renală. Singurul drog care pare sa se coreleze negativ cu evoluţia GRF este diureticul.

16.8.2. Tratamentul complicaţiilor

Cea mai frecventă complicaţie care necesită intervenţie terapeutică este **durerea**. Aceasta se poate instala fie în urma creşterii unuia sau mai multor chisturi, fie prin compresiunea determinată asupra organelor din jur de către volumul total renal mare. O terapie eficientă medicamentoasă a durerii la pacientul ADPKD nu poate fi efectuată pentru că ar necesita utilizarea îndelungată a AINS, nepermisă de funcţia şi hemodinamica fragilă a rinichiului ADPKD. Există cazuri raportate cu nefropatie fenacetinică suprapusă în contextul consumului cronic. Antalgicele opioide pot fi utilizate doar în situaţii extreme şi pe perioade scurte de timp.

Alternativa rezonabilă pentru combaterea durerii este terapia chirurgicală minim invazivă: abordarea percutană ecoghidată a chisturilor cu evacuare şi sclerozare sau intervenţia laparoscopică de decorticare a chisturilor. Pentru cazurile substituite renal sau care urmează să fie şi la care este acceptabilă sacrificarea funcţională a unui rinichi, se poate recurge la embolizarea (laparoscopic) a arterei renale şi în ultimă instanţă la nefrectomie.

Hematuria care poate deasemenea complica evoluţia pacientului ADPKD poate fi tratată conservator ca oricare altă hematurie nonglomerulară, sau funcţie de persistenţă şi severitate se poate recurge deasemenea la embolizarea arterei renale sau la nefrectomie.

Infecţia urinară trebuie tratată ca oricare altă infecţie urinară complicată. Localizarea înaltă impune folosirea de antimicrobiene care pot traversa peretele chistului deoarece frecvent chisturile se pot transforma în adevărate abcese renale. Peretele chistului este căptuşit de un epiteliu disfuncţional, astfel încât farmacodinamica medicaţiei nu mai este previzibilă. Dintre agenţii antimicrobieni uzuali cotrimoxazolul, chinolonele s-au dovedit a traversa corect peretele chistului renal.

Prezenţa chisturilor şi a clearanceului anormal al tubilor pot favoriza evoluţia infecţiei urinare înalte către urosepsis. Instalarea şi persistenţa acestuia pot reprezenta indicaţii de nefrectomie.

Litiaza renală poate deasemenea să necesite tratament, secvenţele terapeutice fiind aceleaşi ca la pacientul litiazic nonADPKD. De menţionat că sunt acceptabile şi litotriţia şi nefrolitotomia percutană. Merită accentuat faptul că deseori există dificultăţi de diagnostic clinic şi ecografic al hidronefrozei în cazurile cu obstrucţie prin calcul, şi necesită completarea explorării imagistice (CT, IRM).

16.8.3. Tratamentul patogenic

Vizează reducerea vitezei de creştere a dimensiunilor rinichilor. Odată cu descifrarea mecanismelor de iniţiere şi creştere a chisturilor, s-au imaginat şi sunt în curs de testare următoarele variante terapeutice:

- *antagonişti ai receptorilor de vasopresină* (antagonist V2R - Tolvaptan); sediul iniţial de formare a chisturilor din ADPKD este la nivelul tubilor colectori. La acest nivel se găsesc numeroşi receptori V2 care stimulaţi de Vasopresină determină

ca mecanism fiziologic intermediar formarea de AMPc. În ADPKD s-au găsit concentraţii mai mari de vasopresină circulantă decât la indivizii non ADPKD. În acelaşi timp este demonstrat rolul AMPc în stimularea secreţiei de lichid de către epiteliul chistic şi deasemenea în proliferarea celulară de la nivelul acestui epiteliu. Aceste două procese asigură creşterea chisturilor renale. Blocarea receptorilor V2 are drept consecinţă încetinirea creşterii volumului renal şi a progresiei disfuncţiei renale (în prezent se derulează studii de faza 3). Luând în consideraţie acelaşi mecanism de progresie a suferinţei renale aportul crescut de apă reprezintă o indicaţie terapeutică cu accent pentru pacientul ADPKD, consecinţa fiind reducerea sintezei de vasopresină;

- *inhibitori mTOR* – rapamycina, everolimus reduc nivelul de activitate al epiteliului chistic activat;
- *octreotid (somatostatin)* intervine deasemenea prin reducerea producţiei de AMPc, descoperirea efectului la pacientul ADPKD fiind întâmplătoare în timpul urmăririi funcţiei renale la un pacient ADPKD tratat cu somatostatin pentru o tumoră hipofizară.

Pentru aceste trei categorii de medicaţie s-a testat capacitatea de reducere concomitentă a dimensiunilor renale şi a vitezei de scădere a GRF. Nu sunt încă în uz clinic ci sunt utilizate în prezent în faza 2 sau 3 a studiilor clinice aferente, foarte curând aşteptându-se concluziile.

Există un grup de medicamente intrate în uz clinic pentru diverse alte ţinte (antihipertensive, hipolipemiante) care prin efecte terapeutice concomitente au potenţial teoretic de intervenţie în patogenia ADPKD:

- Inhibitorii de HMGcoA reductază (statinele);
- IECA, sartani.

Sunt în prezent în studiu în special în asociere cu medicamentele mai sus menţionate considerându-se că pot potenţa efectul acestora în ceea ce priveşte reducerea vitezei de creştere a volumului renal.

O altă categorie de medicamente care deasemenea interferă mecanisme intim implicate în chistogeneză sunt considerate buni candidaţi pentru viitoare studii:

- Inhibitori de TNF-alfa;
- Inhibitor al kinazei cyclin-dependente (roscovitina);
- Inhibitor de glucozil-ceramid sintetază;
- Tiazolidindione (pioglitazone);
- Curcumina, triptolide – produşi naturali antineoplazici.

De remarcat faptul că în ADPKD se prefigurează o terapie de tip antineoplazic, aceasta datorându-se în mare parte faptului că unul dintre mecanismele esenţiale din cadrul iniţierii şi progresiei bolii este proliferarea celulară intensă, necontrolată. Există deja cercetători care numesc ADPKD o "boală neoplazică benignă".

Se consideră că schemele de terapie patogenică în ADPKD vor cuprinde asocieri de medicamente cu efect de completare sau potenţare reciprocă.

II. ALTE BOLI GENETICE

16.9. ALTE GLOMERULOPATII EREDITARE

Membrana bazală glomerulară (MBG) este o formă unică de membrană bazală în organismul uman, datorită structurii şi funcţiei sale (ultrafiltrare sangvină). Este o structură fibrilară densă, cu o grosime de 300-350 nm, ce conţine colagen tip IV, laminină, endactină (nidogen 1) şi proteoglicani.

Glomerulopatiile ereditare se clasifică în:

- Boli genetice legate de anomalii structurale ale proteinelor ce sunt în mod normal prezente în MBG: colagen tip IV (sindromul Alport, boala membranelor bazale subţiri), laminina β2 (sindromul Pierson);
- Boli genetice legate de acumularea anormală la nivelul MBG a altor componente extracelulare: colagen tip III (sindromul unghii-rotulă), fibronectina (glomerulopatia fibronectinică).

Colagenul tip IV este un component esenţial al membranei bazale glomerulare, conferindu-i acesteia integritate şi stabilitate mecanică. Acest colagen este alcătuit din trei lanţuri α, care sunt, la rândul lor, de şase tipuri: α1- α6. Lanţurile α1 şi α2 se găsesc pe toate membranele bazale ale organismului, iar mutaţiile genelor codante sunt letale la embrion. Lanţurile α3 – α5 se găsesc doar pe unele membrane bazale, precum cele renale, alveolare, cohleare şi oculare. În MBG matură, izoforma majoră de colagen este α3α4α5, care se asociază cu laminina-521 (α5β2γ1), nidogen şi agrin heparan sulfatul.

Lanţurile α sunt codificate de şase gene distincte denumite COL4A1-COL4A6, aranjate în perechi, pe cromozomi diferiţi: A1 şi A2 pe cromozomul 13 (13q34), A3 şi A4 pe cromozomul 2 (2q35-37), A5 şi A6 pe cromozomul X (Xq22).

Lanţurile α1 şi α2 sunt produse la nivelul glomerulului imatur de către celulele mezangiale, endoteliale şi podocite, în timp ce lanţurile α3 – α5 sunt produse exclusiv de podocite. Prin urmare, sindromul Alport şi hematuria familială benignă reprezintă boli genetice podocitare.

16.10. SINDROMUL ALPORT

Sindromul Alport este prima boală glomerulară ereditară descrisă (în 1927, de către Arthur Cecil Alport) şi, totodată, cea mai frecventă din această categorie. Este definită prin istoric personal şi/sau familial de hematurie, cu/fără insuficienţă renală, asociat adesea cu surditate şi leziuni oculare caracteristice.

16.10.1. Prevalenţa

Prevalența sa este de 1:50.000 de naşteri. Se află la originea a 0,3-2,3% din totalul cazurilor noi de BCR stadiul 5 în Europa, India sau SUA.

În 80% din cazuri, transmiterea este dominantă, legată de cromozomul X (Xq22). Gena mutantă este COL4A5. Până în prezent au fost raportate peste 400 de mutații la acest nivel. Aceste mutații împiedică nu numai formarea lanțului α5, dar şi încorporarea lanțurilor α3 şi α4 în structura colagenului tip IV. Ca urmare, acest colagen anormal este format dintr-un exces de lanțuri α1 şi α2, ceea ce îi conferă o susceptibilitate crescută la proteoliza enzimatică, de unde rezultă fragmentarea MBG şi, în final, glomeruloscleroză. Boala afectează copiii de sex masculin, gena anormală fiind moştenită de la mamă. La aceşti pacienți, manifestările clinice sunt severe, cu hematurie persistentă, progresie spre BCR stadiul terminal, incidență crescută a surdității şi a leziunilor oculare. Evoluția clinică la femei este variabilă, explicată prin fenomenul de lionizare (inactivarea randomizată a unui cromozom X). Riscul pentru femei de a dezvolta BCR stadiul terminal înainte de 40 de ani este de 12%, acesta crescând după decada a şasea de viață. Modificările genotipice (tipul de mutație genetică) sunt importante şi explică în mare măsură diferențele de manifestare clinică (fenotipică).

În alte 15% din cazuri, transmiterea este autosomal recesivă, caz în care sunt afectați în mod egal copiii de ambele sexe. Într-o proporție şi mai mică de cazuri, a fost citată transmiterea autosomal dominantă nelegată de X (vezi tabelul 2), cu o severitate identică la ambele sexe, dar cu progresie mai lentă către BCR comparativ cu forma gonosomală. În cazurile cu transmitere autosomal recesivă şi dominantă nelegată de X sunt afectate lanțurile α3 şi α4, ale căror gene sunt situate pe cromozomul 2, dar consecința este aceeaşi: formarea unui colagen tip IV anormal şi a unei MBG fragile.

Adițional de anomaliile în colagen IV, s-au identificat şi forme aberante de laminină (α1 şi α2), ce contribuie la modificările de permeabilitate.

Tabelul 2. Anomalii genetice în sindromul Alport.

Mod de transmitere	Genele afectate	Lanțul de colagen afectat
X-linkat	COL4A5	α5
X-linkat + leiomiomatoza	COL4A5 şi COL4A6	α5 şi α6
Autosomal recesiv	COL4A3, COL4A4	α3 şi α4
Autosomal dominant	COL4A3, COL4A4	α3 şi α4

16.10.2. Anatomopatologie

La examenul histologic, în *microscopie optică* (MO), glomerulii apar normali în faza precoce a bolii, dar cu vârsta leziunile progresează: la 10 ani se evidențiază

leziuni în 30% din glomeruli, iar la 30 ani, în 90%. Aceste leziuni sunt nespecifice: inițial hipercelularitate mezangială, apoi glomeruloscleroză focală, asociată cu infiltrate interstițiale. Examenul în *imunofluorescență* (IF) este, de regulă, negativ. În schimb, *microscopia electronică* (ME) arată aspecte caracteristice: inițial, subțierea uniformă a MBG (care se întâlnește și în boala membranelor bazale subțiri), dar în stadii mai avansate apare fragmentarea longitudinală a MBG, ce capătă un aspect laminat, cu zone clare în interior, care conțin granule electron-dense. Astfel de leziuni se pot întâlni și la nivelul membranelor bazale tubulare proximale și distale. Imunohistochimia, utilizând Ac monoclonali anti-lanțuri α, permite precizarea defectului genetic: absența totală (în peste 80% din cazuri) sau parțială, în proporții variabile, a lanțurilor α5, α3 și α4. Modificări de distribuție ale lanțurilor α au fost observate și în membrana bazală de la nivelul epidermului, prin examen în IF cu Ac monoclonali anti-α5; absența în MB epidermală a lanțului α5 (70% din cazuri) este diagnostică pentru sindromul Alport X-linkat la bărbat (nu și la femei unde se produce fenomenul de lionizare). IF cu Ac anti-α5 este pozitivă în forma autosomal dominantă, autosomal recesivă și în boala membranelor bazale subțiri.

16.10.3. Manifestările clinice sunt:

- *Renale*:

Hematuria este principala si cea mai constantă manifestare a sindromului Alport. Este, de regulă, microscopică și apare în copilărie. Episoade recidivante de hematurie macroscopică, precipitate de efort sau infecții respiratorii superioare, sunt descrise la 60-70% din pacienți, înaintea vârstei de 15 ani; la adult, sunt excepționale.

Progresiv, apare și proteinuria, care poate ajunge până la sindrom nefrotic (1/3 din cazuri).

Insuficiența renală se instalează lent, ajungând la stadiul terminal până la vârsta de 15-35 de ani (mai rar, chiar la 50 de ani). Progresia spre BCRT apare la 100% din bărbați și la 15% din femei.

Proteinuria în cantitate crescută și instalarea insuficienței renale sunt indicatori de prognostic negativ. Ambele depind de sexul pacientului, de modul de transmitere al bolii, de genotip.

Hipertensiunea arterială a fost raportată la 75% din bărbați și 35% din femei, cel mai frecvent secundară bolii cronice de rinichi.

- *Extrarenale*:

Manifestarea extrarenală cea mai frecventă este **surditatea** bilaterală, de percepție, cu evoluție progresivă, de la o scădere minimă inițială a auzului pentru frecvențe înalte, până la surditate totală. Leziunile apar din prima decadă de viață și interesează predominant stria vasculară și organul lui Corti. Surditatea bilaterală în asociere cu hematuria microscopică sunt înalt sugestive pentru diagnostic, chiar în absența istoricului familial pozitiv.

La jumătate din pacienți apar și leziuni oculare: lenticonus anterior bilateral

(patognomonic pentru sindromul Alport şi asociat cu evoluţie rapidă a BCR), cataractă anterioară subcapsulară care determină scăderea acuităţii vizuale, leziuni albicioase perimaculare retiniene asimptomatice, eroziuni corneene.

Alte anomalii posibile sunt: disfuncţia plachetară (cu trombocite gigante), leiomiomatoza difuză.

Leiomiomatoza difuză poate interesa esofagul, arborele traheobronşic, tractul genital. Dezvoltarea leiomiomatozei e determinată de mutaţii la nivelul genelor COL4A5 şi COL4A6. Există o asociere rară între sindromul Alport (A), retardul mintal (M), hipoplazia mediofacială (M) şi eliptocitoza (E) – acronimul AMME - legată de deleţia genelor COL4A5 şi COL4A6.

La bărbaţii tineri au fost raportate cazuri de anevrism de aortă toracică şi abdominală şi un caz de anevrism intracranian.

16.10.4. Diagnosticul

Diagnosticul se bazează pe istoricul familial de insuficienţă renală şi surditate, care permite diagnosticul diferenţial cu alte cauze de hematurie macroscopică recidivantă, precum nefropatia cu IgA şi boala membranelor bazale subţiri. Antecedentele familiale pot lipsi în 15% din cazuri, în care diagnosticul necesită biopsie cutanată şi examen în imunofluorescenţă cu anticorpi monoclonali anti-α5. Teoretic, identificarea mutaţiei genetice responsabile este gold-standardul diagnostic. Genotiparea implică analiza directă a genei COL4A5. În funcţie de tehnica utilizată, în prezent se pot identifica aproximativ 50-90% din mutaţii la acest nivel. Metoda nu a fost implementată pe scară largă din cauza costului crescut şi timpului necesar; este indicată doar în anumite situaţii: femei asimptomatice, cazuri incerte, sfat genetic, diagnostic prenatal.

16.10.5. Tratament

Sindromul Alport este o boală progresivă ce conduce în final la insuficienţă renală.

Nu există tratament specific pentru sindromul Alport. Strategiile terapeutice actuale vizează încetinirea progresiei bolii şi corecţia unor leziuni deja constituite: tratamentul chirurgical al cataractei, facoemulsia şi implantarea intraoculară de lentile în lenticonusul anterior, tratamentul chirurgical al leiomiomatozei simptomatice, aparat auditiv etc.

La pacienţii cu HTA şi/ sau proteinurie se administrează IECA şi/sau sartani. Aceşti agenţi farmacologici pot determina reducerea proteinuriei, controlul valorilor tensionale, scăderea ratei de progresie a BCR.

Adiţional, studii pe şoareci au arătat că inhibitorii de angiotensină suprimă sinteza de citokine, ameliorează inflamaţia şi fibrogeneza tubulointerstiţială.

S-a discutat deasemenea despre potenţialele beneficii ale inhibitorilor de calcineurină. Administrarea ciclosporinei este controversată, studii necontrolate au furnizat rezultate divergente referitoare la reducerea proteinuriei si la întârzierea

progresiei spre BCR stadiul terminal. Dat fiind potențialul nefrotoxic și lipsa unor dovezi solide în favoarea ciclosporinei, nu se recomandă în prezent utilizarea ei în sindromul Alport.

La pacienții ce dezvoltă BRCT, transplantul este terapia de substituție renală preferată. Nu există risc de recurență, dar în cazuri foarte rare (4%) se poate complica cu apariția unei glomerulonefrite rapid progresive, cu Ac anti-MBG.

Studii experimentale pe șoareci sugerează că transplantul de celule stem medulare poate ameliora supraviețuirea și îmbunătăți parametrii clinici, prin restabilirea parțială a lanțurilor α3, α4, α5. Mecanismul constă în migrarea celulelor la nivel glomerular sub acțiunea unor factori necunoscuți (inflamația locală, citokine) și transdiferențiere, cu producerea lanțurilor lipsă, sub influența unor semnale reglatorii. Cu toate acestea, un studiu recent a arătat că iradierea în sine, folosită ca precondiționare a transplantului poate modula progresia bolii renale prin ablația limfocitelor și scăderea infiltrării imune interstițiale. Ulterior s-a demonstrat că și transplantul fără precondiționare ar avea efecte benefice.

Alți agenți farmacologici au fost până în prezent, testați pe animale: blocanți ai receptorilor 1 ai chemokinelor, inhibitori ai metaloproteazelor.

16.11. BOALA MEMBRANELOR BAZALE SUBȚIRI

16.11.1. Epidemiologie. Genetică

Denumită și "hematuria familială benignă", este o boală genetică heterogenă, cu transmitere autosomal dominantă. Este o afecțiune relativ frecventă (5-9% din populația generală). **Prevalența** exactă este dificil de apreciat deoarece mulți bolnavi sunt asimptomatici. Majoritatea studiilor (71%) au raportat o incidență mai mare la femei.

În 40% din cazuri, există anomalii heterozigote la nivelul genelor COL4A3 și A4, gene ce codează lanțurile α3 și α4 ale colagenului de tip IV. Pacienții cu acest tip de mutații sunt considerați «purtători» ai sindromului Alport autosomal recesiv. Testarea pentru mutații la nivelul COL4A3 și A4 este dificilă din cauza dimensiunilor crescute ale genelor și polimorfismului lor; au fost descrise până în prezent 21 de mutații la acest nivel. Nu există date referitoare la corelația genotip-fenotip.

Un istoric familial pozitiv pentru **hematurie** a fost raportat în 30-50% din cazuri, frecvent legat de transmiterea autosomal dominantă. Există și cazuri în care nu există istoric familial de hematurie (cazuri sporadice). Acest lucru se explică prin rata crescută de mutații de novo, penetranța incompletă sau coasocierea cu alte boli (nefropatia cu IgA, GSFS, GN mezangioproliferative etc.).

16.11.2. Anatomopatologie

Examenul histologic glomerular este normal în MO, dar ME relevă subțierea difuză a MBG (< 250 nm la copil și < 200-264 nm la adult sau conform criteriilor WHO

< 250 nm). Grosimea MBG depinde de: tehnica de fixare, vârsta şi sexul pacientului. Gradul de subţiere al MBG nu se corelează cu evoluţia clinică, cu severitatea proteinuriei sau cu prognosticul pe termen lung. Examenul în IF cu Ac anti-α5 este pozitiv (diagnostic diferenţial cu sindromul Alport).

16.11.3. Manifestări clinice

Se manifestă prin *hematurie microscopică*, descoperită fortuit, la un examen de urină. Hematuria este, de obicei, persistentă, uneori macroscopică (34% dintre copii, 7% din adulţi). Proteinuria este absentă (la copil) sau minimă (50% dintre adulţi); proteinuria de rang nefrotic este rară, secundară glomerulosclerozei sau altor glomerulopatii asociate. Funcţia renală este normală; cazuri sporadice progresează spre insuficienţă renală. *Hipertensiunea* se instalează la 17% din adulţi. Uneori apar *dureri lombare* (sindrom "lombalgie-hematurie"). Există deasemenea o prevalenţă crescută la aceşti bolnavi a hipercalciuriei, hiperuricozuriei şi a nefrolitiazei. Nu există manifestări extrarenale.

16.11.4. Diagnostic diferenţial. Prognostic.

Biopsia renală nu se recomandă de rutină. *Diagnosticul diferenţial* se face cu nefropatia cu IgA şi cu sindromul Alport. Anamneza poate releva o hematurie izolată la un alt membru al familiei, dar nu şi istoric pozitiv pentru insuficienţă renală. *Prognosticul* este benign; în cazul coasocierii cu altă glomerulopatie evoluţia clinică este frecvent mai agresivă (proteinurie crescută, HTA, insuficienţă renală). Această categorie de pacienţi impun biopsie renală şi reevaluare periodică.

16.12. BOALA FABRY

16.12.1. Epidemiologie. Genetică

Este o boală genetică cu transmitere gonozomală (legată de X), care face parte dintre maladiile de stocaj lizozomale, a doua ca prevalenţă după boala Gaucher. Se caracterizează printr-un deficit genetic al unei enzime lizozomale, alfa-galactozidaza (α-Gal), care clivează reziduurile terminale α-galactozil ale glicosfingolipidelor (GSL) neutre. Consecinţa este acumularea de GSL, în special globotriaosilceramidă (Gb 3), în diverse ţesuturi şi organe şi în pereţii vaselor sangvine. Au fost descrise peste 300 de mutaţii diferite ale genei α-Gal, situată pe braţul lung al cromozomului X (Xq22.1), asociate cu o reducere totală sau parţială a activităţii enzimei. Mutaţiile sunt în majotitate specifice fiecărei familii ("mutaţii private").

Prevalenţa bolii este de 1:17.000 până la 1:117.000 bărbaţi din populaţia caucaziană. La bărbaţi, boala este aproape întotdeauna manifestă clinic, în timp ce la femei, ea poate fi asimptomatică sau cu expresie clinică modestă.

Este o boală multisistemică. Depozite de GSL se pot găsi în: cornee, cord (celule miocardice şi fibrocitele valvulare), rinichi (celule mezangiale, podocite, celule epiteliale tubulare), vase sangvine (celule endoteliale şi musculare netede vasculare) etc.

16.12.2. Manifestări clinice

Boala debutează clinic de obicei în jurul vârstei de 10 ani, dar lipsa de specificitate a manifestărilor întârzie diagnosticul, care este stabilit, de cele mai multe ori, abia către 30 ani, când boala este deja avansată.

Manifestările clinice constau în:

- semne generale: astenie, fatigabilitate, episoade febrile; manifestări cutanate: angiokeratoame, telangiectazii, hipohidroză;
- manifestări oculare: opacităţi corneene (care nu alterează acuitatea vizuală), cataractă, dilatarea vaselor retiniene şi conjunctivale;
- manifestări cardiace: cardiomiopatie hipertrofică, tulburări de ritm şi conducere, prolaps de valvă mitrală, insuficienţă mitrală, cardiopatie ischemică precoce, infarct miocardic, insuficienţă cardiacă;
- manifestări respiratorii: sindrom obstructiv bronşic (dispnee, tuse, disfunctie ventilatorie);
- manifestari renale: *proteinurie* uşoară–medie, de cauză tubulară sau glomerulară, hematurie microscopică, lipidurie (globule de grăsime, cu aspect de cruce de Malta la examenul microscopic în lumină polarizată), diabet insipid nefrogen, sindrom Fanconi. Există deasemenea o prevalenţă crescută a chiştilor renali al căror mecanism de formare este necunoscut. Biopsia renală relevă depozite lipidice în toate celulele glomerulare, vasculare şi tubulare (în special în tubii distali şi ansele Henle). Există un scor propus de ISGFN (International Study Group on Fabry Nephropathy) pentru aprecierea severităţii afectării renale şi a prognosticului. Boala cronică de rinichi terminală survine, de obicei, între decadele a treia şi a cincea de viaţă.
- manifestări digestive: episoade de diaree, dureri abdominale;
- manifestări neurologice: parestezii şi dureri ale extremităţilor ("crize Fabry"), accidente vasculare cerebrale, sindrom vestibular, ataxie, depresie. Circulaţia vertebrobazilară e frecvent interesată. Simptomele sunt adesea recurente.
- manifestări endocrine: creştere şi pubertate întârziate.

16.12.3. Diagnostic

Diagnosticul diferenţial include: artrita cronică juvenilă, sindromul Raynaud, eritromelalgia, LES, scleroza multiplă, apendicita, nevroza etc.

Diagnosticul la bărbaţi este confirmat prin măsurarea activităţii α-Gal în plasmă, leucocite sau fibroblaşti cutanaţi, care este scăzută <15% faţă de normal.

Activitatea enzimei în plasmă este mai puțin sensibilă decât cea leucocitară. Activitatea la nivelul leucocitelor are sensibilitate şi specificitate aproape de 100% la bărbați si doar 50% la femeile purtătoare. Nu se mai utilizează dozarea excreției urinare de Gb3; este un marker suboptimal. Analiza genotipică este necesară pentru diagnostic în cazuri particulare: femeile purtător fără istoric familial, simptome atipice, activitate enzimatică reziduală. Doar un singur membru din familie trebuie genotipat. Diagnosticul prenatal necesită efectuarea unui cariotip şi dozarea α-Gal în vilii corionici. Biopsia renală nu este necesară pentru diagnostic. Poate fi utilă în la pacienții cu sindrom nefrotic sau cu hematurie macroscopică.

16.12.4. Tratament

În lipsa tratamentului, majoritatea pacienților decedează în decada a 4-a sau a 5-a de viață, din cauza complicațiilor renale, cardiace sau neurologice.

Nu există tratament curativ.

Tratamentul simptomatic se adresează: durerilor neuropatice (morfină – în timpul crizei; carbamazepină, fenitoină sau gabapentină – în scop profilactic), angiokeratoamelor (ablație cu laser), tulburărilor de ritm/conducere cardiace (antiaritmice, electrostimulare), bolii coronariene (angioplastie, by-pass), BCR terminale (dializă, transplant renal). Supraviețuirea pacienților dializați este inferioară față de supraviețuirea la transplantați. După transplant, boala nu recidivează pe rinichiul grefat (care produce α-Gal normală). Transplantul renal nu ameliorează manifestările extrarenale, principala cauză de mortalitate fiind boala arterială coronariană şi cerebrovasculară.Terapia de supleere enzimatică a fost introdusă în practică în 2001 în Europa, 2003 în SUA. Există în prezent două preparate de α-Gal: forma alfa (Replagal®), produsă în linii celulare umane modificate genetic şi beta (Fabrazyme®), obținută în linii celulare ovariene la hamsteri. Dozele recomandate sunt de 0,2 mg/kg şi, respective 1 mg/kg, la 2 săptămâni.S-a demonstrat că această terapie reduce depozitele tisulare de GSL, stabilizează sau chiar ameliorează funcția renală şi anomaliile cardiace, reduce sau vindecă durerile neuropate. Tratamentul ar trebui administrat la pacienti eligibili, deşi impactul terapiei asupra mortalității nu este cunoscut. Se recomandă înlocuire enzimatică la pacienții cu manifestări renale şi extrarenale importante, transplantații renali, bărbații hemizigoți asimptomatici dar cu forma clasică de boală. Evidența limitată sugerează că dializații ar putea deasemenea beneficia de acest tratament, datorită riscului crescut de complicații cardiace şi cerebrovasculare. Nu există studii referitoare la durata optimă de tratament, în prezent indefinită.

Bibliografie selectivă

- Andreas D. Kistler, Diane Poster, Rudolf P. Wu" thrichl and Andreas L. Serral, Hydronephrosis in autosomal dominant polycystickidney disease, *Kidney International* (2009) 76, 129.

- Bekheirnia M. R., Reed B., Gregory M. C. et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010 May; 21(5):876–883.
- Bensman A., Niaudet P. Non-immunologic mechanisms of calcineurin inhibitors explain its antiproteinuric effects in genetic glomerulopathies. *Pediatr Nephrol* 2010 Jul; 25(7):1197-1199.
- Breunig F., Wanner C. Update on Fabry disease: kidney involvement, renal progression and enzyme replacement therapy. *J Nephrol* 2008 Jan-Feb;21(1):32-37.
- Charbit M., Gubler M. C., Dechaux M., Gagnadoux M. F., Grünfeld J. P., Niaudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007 Jan; 22(1):57-63.
- Christian R Halvorson, Matthew S Bremmer, Stephen C Jacobs, Polycystic kidney disease: inheritance,pathophysiology, prognosis, and treatment, *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2010:3 69–83.
- Gross O., Borza D. B., Anders H. J. et al. Stem cell therapy for Alport syndrome: the hope beyond the hype. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Mar; 24(3):731-734.
- Gross O., Kashtan C.E. Treatment of Alport syndrome: beyond animal models. *Kidney Int* 2009 Sep; 76(6):599-603.
- Gross O., Weber M., Fries J. W., Müller G. A. Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009 May; 24(5):1626-1630.
- Haas M. Alport syndrome and thin glomerular basement membrane nephropathy: a practical approach to diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2009 Feb; 133(2):224-32.
- Harris, P. C. & Rossetti, Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney diseases. *Nat Rev Nephrol* 6, 197–206 (2010).
- Heidet L., Gubler M. C. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009 Jun; 20(6):1210-1215.
- Jared J. Grantham, Sumanth Mulamalla and Katherine I. Swenson-Fields, Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease, *Nat. Rev. Nephrol* advance online publication 23 August 2011.
- Kashtan C. E. Diagnosis of Alport syndrome. Kidney Int. 2004 Sep; 66(3):1290–1291.
- Kashtan C. E. Familial hematuria. *Pediatr Nephrol* 2009 Oct; 24(10):1951-1958.
- Kashtan C. E. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transplant* 2006 Sep; 10(6):651-657.
- Kashtan C. E. Women with Alport syndrome: risks and rewards of kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2009 May; 24(5):1369-1370.
- Kashtan C. E., Segal Y., Flinter F., Makanjuola D., Gan J.S., Watnick T. Aortic abnormalities in males with Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Nov; 25(11):3554-3560.
- Kyongtae T. Bae and Jared J. Grantham, Imaging for the prognosis of autosomaldominant polycystic kidney disease, *Nat. Rev. Nephrol* 6, 96–106 (2010).
- LeBleu V., Sugimoto H., Mundel T.M. Stem cell therapies benefit Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009 Nov; 20(11):2359-2370.
- Marie Claire Gubler. Inherited Diseases of the Glomerular Basement Membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* CME. 2008 Jan; 4(1):24-37.
- Meehan D. T., Delimont D., Cheung L. et al. Biomechanical strain causes maladaptive gene regulation, contributing to Alport glomerular disease. *Kidney Int* 2009 Nov; 76(9):968-976.

- Savige J, Rana K, Tonna S, Buzza M, Dagher H, Wang YY. Thin basement membrane nephropathy. *Kidney International*, 2003 Oct; 64(4):1169–1178.
- Tevfik Ecder and Robert W. Schrier, Cardiovascular abnormalities in autosomaldominantpolycystic kidney disease, Nat. Rev. Nephrol. 5, 221–228 (2009).
- Tryggvason K., Patrakka J. Thin Basement Membrane Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006 Mar; 17(3): 813–822.
- Vicente E. Torres1 and Peter C. Harris, Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years, *Kidney International* (2009) 76, 149–168.
- Yeagy B. A., Harrison F., Gubler M. C., Koziol J. A., Salomon D. R., Cherqui S. Kidney preservation by bone marrow cell transplantation in hereditary nephropathy. *Kidney Int* 2011 Jun; 79(11):1198-1206.â
- Ying Sun, Hong Zhou, Bao-xue Yang, Drug discovery for polycystic kidney disease, *Acta Pharmacologica Sinica* (2011) 32: 805–816.

CAPITOLUL 17

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Este imposibil să defineşti obiectiv hipertensiunea arterială (HTA) întrucât valorile tensionale sunt extrem de variabile depinzând de un număr extrem de mare de factori. HTA a fost artificial definită prin valori tensionale crescute > 140/90 mmHg la determinări repetate (cel puţin 2) în poziţia şezând, întrucât studiile randomizate şi controlate au dovedit că tratamentul hipotensor administrat persoanelor care prezintă aceste valori tensionale oferă un beneficiu real. În realitate studii epidemiologice recente demonstrează o corelaţie pozitivă între riscul de deces prin boală coronariană şi accident vascular cerebral de la valori care depăşesc 115/75 mmHg.

17.1. EPIDEMIOLOGIE

Se consideră în prezent că HTA este una din cele mai mari probleme de sănătate publică din lume, întrucât numărul hipertensivilor atinge cifra de 1 miliard. Această cifră este în creştere şi ne putem aştepta ca în 2025 numărul hipertensivilor să atingă cifra de 1,5 miliarde. Creşterea prevalenţei HTA nu este uniformă şi se estimează că va reprezenta în ţările în curs de dezvoltare (Africa, America de Sud) 80%, pe când în ţările dezvoltate 25%. Cifrele sunt îngrijorătoare întrucât HTA i se atribuie 54% din totalul acidentelor vasculare cerebrale (AVC) şi 47% din cardiopatiile ischemice.

Prevalenţa HTA diferă mult în funcţie de vârstă, sex, rasă, zonă geografică. În ţările dezvoltate prevalenţa HTA creşte semnificativ după vârsta de 30 de ani astfel încât (în SUA) atinge 90% după vârsta de 75 de ani. Prevalenţa HTA se pare că este mai mică la femei înaintea menopauzei şi este mai mare decât la bărbaţi după menopauză.

Factorul rasial dar şi geografic par să influenţeze mult epidemiologia HTA. Spre exemplu rasa neagră din SUA au o prevalenţă crescută a HTA (40%) comparativ cu populaţia albă, la care HTA apare la vârste mai mici şi visceralizează precoce, pe când negrii din Africa dezvoltă rar HTA. Prevalenţa HTA în ţările dezvoltate diferă de asemenea semnificativ funcţie de zona geografică, de la 27.6% în America de Nord (SUA şi Canada) la 44.2% în Europa de Vest (Italia 37,7%, Anglia 41,7%, Spania 46,8%, Finlanda 48,7%, Germania 55,3%). Studiul SEPHAR a evidenţiat o prevalenţă a HTA în populaţia generală, în România, de 40%.

17.2. CLASIFICARE

Din punct de vedere etiologic şi al mecanismelor care o generează, HTA se clasifică în:

- **Hipertensiune esențială** (HTAE) (90-95% din HTA) care are la bază de cele mai multe ori mecanisme multiple sau, în orice caz, nu un mecanism identificabil şi curabil.
- **Hipertensiune secundară** (5-10% din HTA).

Tabelul 1. Cauze secundare de HTA.

Cauza	Prevalența (%)
Boală renală parenchimatoasă	5
Glomerulonefrită acută şi cronică, pielonefrită, nefrocalcinoză, neoplazie, glomeruloscleroză	
Uropatii obstructive şi hidronefroză	
Tumori renale secretante de renină	
Defect congenital în transportul sodiului la nivel renal (sindromul Liddle)	
Boală renovasculară	0,5-35,0
Leziuni, ocluzii, stenoze, anevrisme, tromboze de arteră renală	
Coarctație de aortă cu ischemie renală	
Aldosteronism primar (sindromul Conn)	1-20
Pseudoaldosteronim primar (hiperplazie adreno-corticală bilaterală)	
Afecțiune tiroidiană: hipotiroidie (HTA diastolică), hipertiroidie (HTA sistolică)	0,5
F***eocromocitom***	<0,2
Sindrom Cushing (exces de cortizol)	<0,2
Secundară medicației	0,1-1,0
Contraceptive orale sau terapie cu estrogen	
Droguri simpatomimetice (descongestionante)	
Antidepresive	
Toxicitate la plumb	
Inhibitori de monoaminoxidază	
Factori neurogeni	
Presiune intracraniană crescută	
Disautonomia familială	
Porfiria acută, poliomielită, afecțiuni ale măduvei spinării	

După Wilcox CS, Secondary forms of Hypertension. În Handbook of Nephrology and Hypertension, 5th Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2004.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENŢIALĂ

17.3. FIZIOPATOLOGIE

În geneza HTAE au fost implicate multiple mecanisme de origine renală, neurogenă şi vasculară. În cele ce urmează vom încerca să trecem în revistă principalele mecanisme demonstrate pe modele experimentale sau umane.

17.3.1. Mecanisme renale

Ideea implicării rinichiului în geneza HTA este susţinută de numeroase date.

- Se pare că persoanele cu HTA esenţială prezintă un *număr redus de nefroni dar de dimensiuni crescute.* Acelaşi fenomen a fost demonstrat la copiii subponderali. Nefrogeneza redusă datorită subpoderalităţii la naştere a fost asociată cu prevalenţa crescută a HTA. Aceste date indică asocierea dintre suprafeţele filtrante renale reduse şi riscul de HTA sistemică. Autorii studiului PREVEND şi grupul Framingham au demonstrat că riscul de hipertensiune sistemică creşte la persoanele cu albuminurie din aria normal medie şi normal înaltă şi este amplificat de scăderi minore ale ratei filtrării glomerulare – RFG (în aria 88-77ml/min/1,73m^2).
- În opinia lui Guyton AC aproape toate formele de hipertensiune sistemică se asociază cu o *resetare a curbei presiune-natriureză* (teoria Guyton). În mod normal creşterea TA duce la creşterea eliminărilor renale de Na astfel încât volumul circulant să fie redus şi în mod secundar TA să revină la normal. La hipertensivi această curbă se resetează şi se deplasează spre dreapta iar la hipertensiunile dependente de sare SLOPE se reduce. Prin aceste modificări Na de aport ar fi eliminat de rinichi ca şi la persoanele normotensive dar mai lent, echilibrul fluidelor ar fi menţinut dar TA nu revine la normal. La resetarea curbei presiune-natriureză se asociază şi *aportul crescut de Na din dietă.* Alimentaţia modernă presupune un aport crescut de Na şi indivizii, în mod voluntar, pot interveni în reducerea acestui aport cu maximum 15%. Excesul cronic de Na, în contextul unei curbe presiune-natriureză modificate ar putea creşte volumul circulant declanşând mecanisme autoregulatoare ce determină creşterea rezistenţei periferice şi al răspunsului presor al fibrelor musculare netede la factorii presori preexistenţi. Pe măsură ce funcţia renală se reduce hipertensiunea devine din ce în ce mai dependentă de sare. De asemenea dieta bogată în Na accelerează progresia leziunilor din organele ţintă. Dietele hiposodate reduc valorile TA şi prevalenţa leziunilor din organele ţintă (experimentul finlandez).
- *Predispoziţia genetică* pentru hipertensiunea dependentă de sare a fost investigată plecând de la ideea că persoanele care au strămoşi din zona subsahariană rămân normotensive dacă regimul alimentar este hiposodat şi

devin hipertensive la expunerea la un regim hipersodat de tip occidental. Studiile genetice care au investigat acest aspect nu au putut identifica substratul genetic al acestui fenomen.

17.3.2. Mecanisme neurogene

Hipereactivitatea simpatică este demonstrabilă la hipertensivii tineri, în obezitate, cu apnee de somn („sleep apnea"), în prediabet şi diabetul zaharat tip 2 la debut, în BCR, insuficienţă cardiacă sau tratamentul cu ciclosporină. Ea se manifestă clinic prin creşterea frecvenţei şi debitului cardiac, valori crescute ale noradrenalinei urinare şi plasmatice, creşterea tonusului vascular periferic şi evident hipertensiune. Hipersimpaticotonia poate fi indusă de *dezactivarea sistemului inhibitor* dependent de baroreceptori *sau de creşterea activităţii sistemului stimulator* dependent de chemoreceptorii glomusului carotidian şi/sau de aferenţele simpatice renale şi/sau, de angiotensina II circulantă.

În HTA baroreceptorii îşi modifică reglarea astfel încât să favorizeze valorile tensionale crescute, controlul baroreflex al sinusului carotidian fiind modificat şi în formele uşoare de hipertensiune. Hipersimpaticotonia întâlnită în obezitate, sindrom dismetabolic şi DZ tip 2 ar putea reprezenta o modalitate de acentuare a consumului metabolic al lipidelor şi este indusă probabil de adipokine şi/sau angiotensina II. Hipersimpaticotonia din cursul apneei de somn este indusă de chemoreceptorii glomusului carotidian sub influenţa desaturărilor repetate nocturne care, se pare, că ar modifica şi reglarea diurnă a acestor chemoreceptori şi ar generaliza astfel vasoconstricţia simpatică. Creşterea cronică a tonusului simpatic indiferent care este cauza ei, se pare că stimulează la nivel renal eliberarea de renină de către aparatul juxtaglomerular şi retenţia de Na la nivelul tubilor colectori contribuind astfel la amplificarea efectului vasopresor.

17.3.3. Mecanisme umorale

Activarea sistemului Renină Angiotensină Aldosteron (SRAA) ocupă un loc central în geneza HTA dar şi în geneza complicaţiilor HTA prin vasoconstricţie, formarea de specii reactive de oxigen (ROS), inflamaţie vasculară, remodelare cardiovasculară şi sinteză de aldosteron. Majoritatea acestor efecte ar fi induse prin activarea receptorilor AT1.

În mod normal SRAA contribuie prin vasoconstricţie şi retenţie hidrosalină mediată de aldosteron, la menţinerea homeostaziei tensionale şi volemice. La persoanele cu HTA şi regim cu exces de Na, SRAA ar trebui să fie inhibat şi orice nivel de activare al sistemului ar putea fi considerat patologic. De altfel valori normal medii sau normal înalte de aldosteron, la persoanele normotensive, cresc riscul dezvoltării HTA. Acţiunea aldosteronului asupra receptorilor specifici din inimă şi rinichi favorizează deasemenea procesele de fibroză şi apariţia de radicali superoxizi iar prin intermediul receptorilor din SNC contribuie la creşterea activităţii simpatice şi vasoconstricţie.

În afara efectului de activare a angiotensinogenului la angiotensină I, renina activează receptorii specifici (pro)renina din rinichi şi cord. Se pare că activarea acestor receptori ar promova contractilitatea fibrelor musculare netede iar prin creşterea sintezei de TGF-β ar favoriza procesele de fibroză şi depunere de colagen precum şi procesele de proliferare a fibrelor musculare netede. Blocarea SRAA atât prin IEC cât şi prin BRA creşte reactiv sinteza de renină şi implicit creşte activitatea reninei plasmatice. Creşterea activităţii reninei plasmatice se asociază cu o evoluţie accelerată a complicaţiilor vasculare ale HTA dar şi cu o progresie accelerată a BCR. Blocanţii de renină (Aliskiren) se pare că ar bloca efectul reninei asupra SRAA fără creşterea ARP.

Efectele angiotensinei II asupra receptorilor AT2 sunt mai puţin cunoscute. Receptorii au fost identificaţi în medulara suprarenalei, uter, ovare, endoteliul vascular şi unele zone din creier. Efectele activării acestor receptori s-ar opune efectelor activării AT1 dar rolul jucat în geneza HTA este încă neclar.

Demonstrarea existenţei EC2 şi a subtipurilor de angiotensină 1-7 şi 1-9 complică rolul SRAA în geneza HTA. Datele acumulate până în prezent nu clarifică rolul acestor noi descoperiri în geneza HTA esenţială.

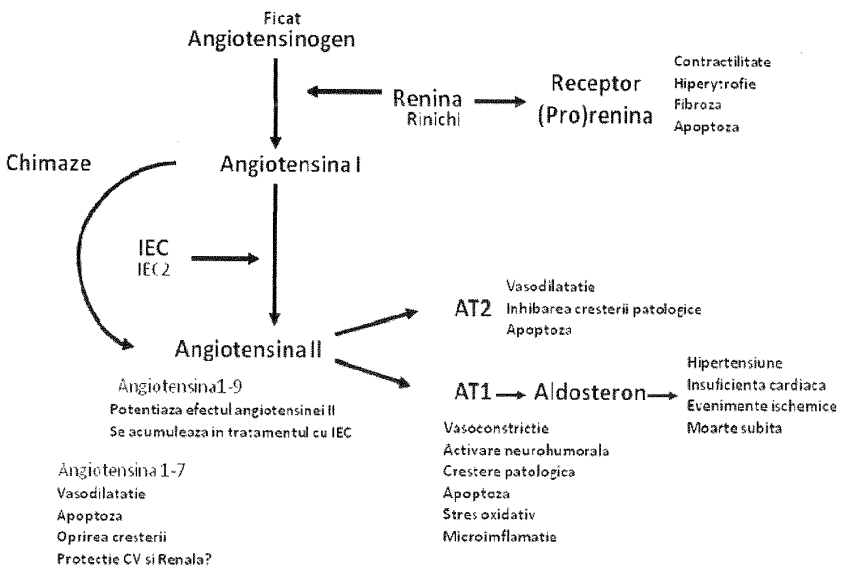


Figura 1. Rolul SRAA în geneza HTA.

Un alt mecanism implicat în geneza HTA sub influenţa angiotensinei II ar fi şi cel indus de limfocitele T care posedă receptori AT1. Acumularea acestor limfocite în ţesutul adipos în general şi cel perirenal în special a fost asociat cu HTA angiotensin dependentă a persoanelor obeze.

Bolnavii hipertensivi prezintă relativ frecvent şi un grad de hiperinsulinemie (determinism genetic). Se pare că hiperinsulinemia generează HTA prin mai multe mecanisme între care: creşterea reabsorbţiei renale de Na, stimularea SNS şi efectul de factor de creştere al insulinei.

17.3.4. Mecanisme vasculare

Disfuncţia endotelială joacă un rol cheie în geneza hipertensiunii şi în visceralizarea ei. În mod normal funcţia endotelială asigură prin echilibrul dintre factorii presori (angiotensinăII, endothelină, tromboxan A2, prostaglandină H2) şi relaxanţi (oxidul nitric, prostaciclina I2, factorul de hiperpolarizare derivat din endoteliu – EDHF), rezistenţa vasculară periferică optimă. În acelaşi timp funcţia endotelială fiziologică participă la echilibrul coagulării, la adeziunea plachetară, la controlul volumului şi compoziţiei spaţiului intra şi extravascular şi îndeplineşte funcţii imune. Disfuncţia endotelială este caracterizată de o scădere a sintezei factorilor depresori şi creşterea sintezei factorilor presori, a factorilor protrombotici, proinflamatori şi de creştere. Ea poate fi indusă de factori multipli între care cei mai importanţi sunt microinflamaţia vasculară sistemică şi stresul oxidativ.

Superoxizii şi alte specii reactive de oxigen pot fi produşi de NADPH oxidaza sub influenţa angiotensinei II, xantinoxidaza implicată în sinteza acidului uric, sintetaza oxidului nitric (NOS) în absenţa tetrahidrobiopterinei (BH4), mitocondrii, hiperhomocisteinemie, etc.

HTA şi disfuncţia endotelială induc remodelare vasculară, care are loc în mod diferit la nivelul vaselor mici şi respectiv la nivelul vaselor mari.

La nivelul vaselor mici remodelarea vasculară reduce stresul parietal prin reducerea diametrului vasului, prin creşterea raportului medie/lumen dar cu menţinerea suprafeţei mediei pe secţiune. Acest tip de remodelare are loc cu reducerea lumenului vasului şi rearanjarea fibrelor musculare netede în jurul unui lumen diminuat, motiv pentru care a fost numit remodelare eutrofică. Remodelarea eutrofică a vaselor mici creşte rezistenţa vasculară periferică şi creşte astfel tensiunea arterială.

La nivelul vaselor mari remodelarea se produce prin hipertrofia fibrelor musculare netede si depunerea de matrice extracelulara de tip colagen sub efectul factorilor de creştere (TGF-β). Ca rezultat raportul medie/lumen creşte pe seama creşterii grosimii mediei (remodelare hipertrofică).

Consecinţa directă a remodelării vasculare este creşterea tensiunii arteriale, şi amplificarea riscului cardiovascular şi renal al acesteia.

17.3.5. Factori comportamentali şi familiali implicaţi în riscul dezvoltării hipertensiunii esenţiale

Diverse obiceiuri alimentare şi comportamentale pot influenţa instalarea sau pot creşte prevalenţa hipertensiunii esenţiale în diferite grupuri de populaţie.

Fumatul (nicotina din ţigările fumate) poate creşte tranzitor tensiunea arterială. Din acest motiv fumătorii habituali au TA medie mai ridicată comparativ cu nefumătorii.

Consumul de cofeină sub formă de cafea creşte pentru scurtă durată TA dar nu creşte riscul de HTA esenţială pe când consumul de cofeină din răcoritoare creşte acest risc.

Aportul caloric crescut, sedentarismul şi aportul crescut de sare se însoteşte de risc crescut de HTA. De altfel prevalenţa HTA creşte liniar cu obezitatea. Consumul scăzut de fructe şi consumul scăzut de K este deasemenea asociat cu creşterea riscului de hipertensiune.

Consumul moderat de alcool scade riscul TA comparativ cu cei abstinenţi, în schimb marii consumatori de alcool au risc crescut de a dezvolta HTA.

Aproape 70% din agregarea familială în HTA este atribuită unor gene comune şi nu unor factori comportamentali comuni. Concordanţa HTA este mult mai mare în interiorul familiilor decât în afara lor, între gemenii monozigoţi comparativ cu cei dizigoţi.

17.4. MODELE HEMODINAMICE DE HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENŢIALĂ

Practic, datorită interacţiunii complexe a factorilor care generează HTA se pot contura 3 modele hemodinamice de HTA esenţială.

17.4.1. Hipertensiunea sistolică a adultului tânăr

Se pare că factorii implicaţi în geneza acestui model de HTA esenţială sunt creşterea debitului cardiac asociată cu o creştere a rigidităţii aortei, cu mare probabilitate pe fondul unei hipersimpaticotonii. Acest tip de HTA apare mai ales la adultul tânăr de sex masculin, expresia clinică fiind hipertensiunea sistolică izolată.

17.4.2. Hipertensiunea diastolică a vârstei medii

Acest model hemodinamic caracterizează cele mai multe cazuri de HTA esenţială. Clinic apare mai frecvent la adulţii între 30 şi 50 de ani eventual cu hiperponderalitate şi se manifestă prin hipertensiune diastolică izolată sau hipertensiune sistolodiastolică. Hemodinamic bolnavii prezintă creşterea rezistenţelor periferice atât prin vasoconstricţie indusă neurogen şi/sau umoral cât şi prin remodelare vasculară eutrofică. De cele mai multe ori la aceşti bolnavi se descrie şi o scădere a eliminărilor renale de Na şi H2O ceea ce duce la volum plasmatic crescut.

17.4.3. Hipertensiunea sistolică a vârstnicului

Apare de regulă după vârsta de 55 de ani şi se datorează creşterii rigidităţii aortei datorită creşterii raportului colagen/elastină din peretele aortic (prin creşterea

conținutului în colagen) precum și procesului aterogen sistemic. Clinic este o hipertensiune sistolică izolată (TAS > 140mmHg și TAD <90mmHg) care afectează mai ales femeile și de cele mai multe ori nu este o evoluție dependentă de vârstă a unei HTA sistolodiastolice ci se instalează la persoane cu tensiune normal înaltă după vârsta de 55 de ani.

17.5. COMPLICAŢII CARDIOVASCULARE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENŢIALE

Complicațiile cardiocirculatorii ale HTA pot fi împărțite artificial în cele legate de încărcarea presională precum și în cele legate de ateroscleroză și ischemie, HTA fiind factor de risc major atât pentru hipertrofia ventriculară stângă cât și pentru boala coronariană. În realitate, cele două mecanisme de afectare cardiovasculară se intrică, motiv pentru care ele pot fi discutate împreună.

17.5.1. Boala cardiacă hipertensivă

Supraîncărcarea presională a ventriculului stâng, prin intermediul stresului biomecanic și neuroumoral, acționează complex asupra fibrei musculare miocardice prin canalele de ioni activate de întindere, prin intermediul integrinelor dar și prin sistemul citokinelor și factorilor de creștere. Rezultatul acestor stimulări este creșterea expresiei de gene care induc hipertrofie a fibrelor miocardice și clinic, *hipertrofie ventriculară stângă (HVS).* Pe modele experimentale angiotensina II, aldosteronul, noradrenalina și prorenina accelerează hipertrofia cardiomiocitară. Remodelarea cardiacă hipertensivă se însoțește și de remodelare hipertrofică a mediei arterelor coronare intramiocardice. Procesul de hipertrofie prin supraîncărcare se însoțește și de depunere de fibre de colagen, deci fibroză cardiacă, spre deosebire de hipertrofia fiziologică indusă de exercițiu, unde procesele de fibroză lipsesc.

HVS este un predictor independent de morbiditate și mortalitate care crește riscul de insuficiență cardiacă, tahiaritmii ventriculare, fibrilație atrială și accident vascular cerebral. Prevalența HVS în populația hipertensivă este dependentă de modalitatea de detectare. ECG evidențiază HVS la 5-10% din hipertensivi pe când ecocardiografia la 30%. În formele severe, persistente de HTA prevalența HVS poate atinge 90%.

Pe de o parte datorită hipertrofiei mediei arterelor coronare intramiocardice, pe de altă parte datorită hipertrofiei miocitelor cardiace, *rezerva coronariană* a hipertensivilor este limitată. Dacă inițial, în repaus, această rezervă este suficientă, ulterior pe măsura creșterii masei musculare, în efort, aportul coronarian de oxigen devine insuficient. Fenomenul va genera ischemie subendocardică mai ales la efort. Ischemia subendocardică asociată fibrozei cardiace alterează relaxarea miocardică

în diastolă şi generează insuficienţă cardiacă diastolică care, din punct de vedere clinic, se manifestă prin dispnee de efort. Hipertensiunea arterială este principala cauză de insuficienţă cardiacă diastolică, şi înaintea erei hipotensoarelor era principala cauză de deces al bolnavilor cu HTA.

HTA este un factor de risc major pentru ateroscleroză şi pentru *boala coronariană.* Frecvent hipertensivii dezvoltă ischemie silenţioasă şi infarcte miocardice subclinice şi relativ frecvent bolnavii cu infarct miocardic acut au HTA nedetectată în antecedente. De altfel HTA preexistentă creşte rata mortalităţii bolnavilor cu infarct. Boala coronariană în acelaşi timp însoţeşte frecvent hipertrofia ventriculară stângă indusă de HTA şi contribuie semnificativ la degradarea funcţiei miocardice şi instalarea insuficienţei cardiace. Boala coronariană şi HVS împreună, întregesc tabloul de boală cardiacă hipertensivă.

17.5.2. Leziunile vaselor mari şi boala vasculară periferică

HTA este factor major de risc în geneza leziunilor aortice şi a bolii vasculare periferice. Imensa majoritate a bolnavilor cu disecţie de aortă, anevrism de aortă abdominală şi arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare prezintă HTA. Leziunile aortice de tip anevrismal se datorează inflamaţiei cronice a peretelui aortic care induce local eliberare de proteinaze, care la rândul lor degradează ţesutul conjunctiv. Fenomenele inflamatorii cronice s-ar putea datora unui răspuns al fibrelor musculare netede la stresul hemodinamic (HTA), la ischemia parietală sau la extensia aterosclerozei intimale. În unele situaţii inflamaţia a fost atribuită unor fenomene autoimune. Leziunile vasculare ale membrelor inferioare sunt generate de mecanisme similare, ischemice şi inflamatorii. Bolnavii cu HTA sistolică severă şi marii fumători sunt în mod deosebit expuşi la apariţia acestor leziuni vasculare. De altfel, la aceste categorii de bolnavi, dincolo de vârsta de 60-65 de ani, se recomandă evaluarea ecografică abdominală în vederea identificării leziunilor aortice.

17.5.3. Boala cerebrovasculară

HTA este factor de risc major pentru boala cerebrovasculară. Peste jumătate din AVC-uri se datorează HTA. HTA este implicată atât în geneza leziunilor cerebrale macrovasculare generate de ateroscleroză (evidenţiabile prin arteriografie) cât şi în geneza leziunilor microvasculare (evidenţiabile prin RMN ca leziuni de substanţă albă). AVC-urile atribuite hipertensiunii sunt în 80% din cazuri ischemice, în relaţie cu procesul aterogen şi în 20% din cazuri hemoragice în relaţie cu modificările vasculare hipertensive din microcirculaţia cerebrală. HTA este deasemenea considerată factor de risc pentru demenţa ischemică.

17.5.4. Boala cronică de rinichi va fi abordată într-un capitol aparte.

17.6. CLASIFICAREA ŞI RISCUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Ghidurile ESH-ESC 2007 definesc şi clasifică HTA în funcţie de severitate după cum urmează:

Tabelul 2. Clasificarea HTA funcţie de severitate (conform ghidurilor ESH-ESC 2007).

Categorie	TA sistolică (mmHg)		TA diastolică (mmHg)
Optim	< 120	şi	< 80
Normal	120 - 129	şi / sau	80 – 84
Normal înalt	130 - 139	şi / sau	85 – 89
HTA Gr 1	140 - 159	şi / sau	90 – 99
HTA gr 2	160 - 179	şi / sau	100 – 109
HTA Gr 3	≥180	şi / sau	≥110
Hipertensiune sistolică izolată	≥140	şi	< 90

Cu toate acestea definirea riscului hipertensiunii ar trebui să ţină cont, în afara valorilor tensiunii arteriale, şi de extensia leziunilor cardiovasculare, deci şi de afectarea organelor ţintă. Ghidurile ESH-ESC 2007 propun clasificarea riscului cardiovascular al HTA ţinând cont şi de afectarea organelor ţintă.

Tabelul 3. Clasificarea HTA funcţie de afectarea organelor ţintă (conform ghidurilor ESH-ESC 2007).

FR, AOT sau Boală	TA normală	TA normală înaltă	HTA Gr.1	HTA Gr.2	HTA Gr.3
Fără alţi FR	**Fără risc adăugat**	**Fără risc adăugat**	**Risc adăugat mic**	**Risc adăugat moderat**	**Risc adăugat înalt**
1 - 2 FR	**Risc adăugat mic**	**Risc adăugat mic**	**Risc adăugat moderat**	**Risc adăugat moderat**	**Risc adăugat foarte înalt**
≥3FR, Sindr.metabolic, AOT sau DZ	**Risc adăugat moderat**	**Risc adăugat înalt**	**Risc adăugat înalt**	**Risc adăugat înalt**	**Risc adăugat foarte înalt**
BCV sau BCR	**Risc adăugat foarte înalt**	**Risc adăugat foarte înalt**	**Risc adăugat foarte înalt**	**Risc adăugat foarte înalt**	**Risc adăugat foarte înalt**

FR = alţi factori de risc, **AOT** = afectare de organ ţintă, **DZ** = diabet zaharat, **BCV** = boală cardiovasculară, **BCR** = boală cronică de rinichi.

În tabelul de mai sus se face referire la riscul de a dezvolta un eveniment cardiovascular în 10 ani.

Ghidul ESH-ESC 2007 propune următoarele elemente clinice în vederea stratificării riscului cardiovascular la persoanele cu HTA (prezentată mai sus):

Tabelul 4. Elemente clinice necesare pentru stratificarea riscului cardiovascular la persoanele cu HTA.

FACTORI DE RISC	AFECTARE DE ORGANE ŢINTĂ
Valorile TA sistolică şi diastolică Nivelul presiunii pulsului (la bătrâni) Vârsta (M >55 ani, F > 65 ani Fumat Dislipidemie o Colesterol total > 190 mg/dl - sau o LDLc. 115 mg/dl –sau o HDLc M < 40, F < 46 mg/dl – sau o TGL > 150 mg/dl Glicemie „a jeun" 102-125mg/dl Toleranţă la glucoza anormală Circumferinţa abdominală o M > 102 cm o F > 88 cm Istoric familial de BCV prematură o M < 55 ani o F < 65 ani	HVS pe ECG indice S-L > 38mm; Cornell>2440mm/ms – sau HVS pe ecocardiografie IMVS M ≥ 125g/m^2, F ≥ 110g/m^2 Îngroşarea peretelui carotidei IMT > 0,9mm sau placă PWV carotidă-femurală > 12m/s Indicele tensional gleznă/braţ < 0,9 RFG < 60 ml/min/1,73m^2 Microalbuminurie 30 – 300 mg/24h sau Raportul Albumină/creatinină urinară o M ≥ 22 mg/g o F ≥ 31 mg/g
DIABET ZAHARAT	**BOALA CARDIOVASCULARĂ SAU RENALĂ**
Glicemie „a jeun" ≥ 126 mg/dl la determinări repetate sau Glicemie după încărcare > 198 mg/dl	Boală cerebrovasculară: AVC ischemic sau hemoragic, atac ischemic tranzitor Boală cardiovasculară: IMA, angină, revascularizare coronariană, insuficienţă cardiacă congestivă BCR Boală vasculară periferică Retinopatie hipertensivă avansată: hemoragii, exudate, edem papilar

17.7. EVALUAREA INIŢIALĂ A BOLNAVULUI CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Evaluarea iniţială a bolnavului cu HTA presupune:

- Detectarea şi determinarea corectă a HTA;
- Evaluarea etiologiei (Diagnosticul de HTA esenţială presupune un proces de

excludere a formelor secundare de hipertensiune) – vezi HTA secundare – mai jos;
- Evaluarea riscului cardiovascular (mai sus).

Detectarea şi determinarea corectă a HTA

JNC 7 defineşte HTA *prin valori tensionale crescute evidenţiate la două sau mai multe determinări, la două sau mai multe vizite la cabinetul medical.* TA se recomandă să fie măsurată după 5 minute de repaus aşezat, de cel puţin două ori, cu pacientul aşezat pe scaun, cu spatele sprijinit, pe braţul gol, la nivelul inimii, după cel puţin 30 de minute de la fumatul ultimei ţigări sau consumul ultimei cafele. Se recomandă determinarea TA la ambele braţe.

Aproximativ 1/5 din pacienţi prezintă valori ale TA constant crescute la cabinetul medical dar prezintă tensiuni normale la determinările de acasă şi la evaluarea visceralizării tensiunii nu sunt evidenţiabile leziuni de organe ţintă. Acest tip de TA a fost definit ca "tensiune de halat alb". Relativ frecvent valorile TA ale pacienţilor determinate la domiciliu sunt mai mici decât cele determinate la cabinetul medical. Deşi bolnavii nu prezintă "tensiune de halat alb" totuşi trebuie luat în considerare că dezvoltă reacţie vasopresoare de cabinet. O altă variantă care sugerează imprecizia determinării TA la cabinet este "hipertensiunea mascată". În această variantă determinările TA din cabinet subestimează valorile TA determinate la domiciliu.

Determinarea TA la domiciliu a apărut astfel ca o alternativă la măsurarea TA la cabinetul medical. TA determinată la domiciliu are o valoarea predictivă a evenimentelor cardiovasculare mai bună decât TA determinată în cabinet şi în acelaşi timp creşte aderenţa bolnavilor la terapie. Din aceste motive măsurarea TA la domiciliu, în recomandările ghidurilor a luat locul măsurărilor la cabinet. Aceste ghiduri recomandă conducerea şi evaluarea tratamentului hipotensor după media obţinută din cel puţin două determinări zilnice, dimineaţa şi seara, timp de 1 săptămână.

17.8. TRATAMENT

Tratamentul modern al HTA va trebui să ţină seama nu numai de valorile presionale din vas, ci şi de starea arterelor care sunt supuse HTA. Încă din definiţie regăsim informaţii despre necesitatea tratamentului: „Hipertensiunea arterială este acea valoare a presiunii sanguine de la care beneficiul tratamentului (minus riscurile şi costurile tratării) este mai mare decât beneficiul netratării (minus riscurile şi costurile netratării)". În ultimii ani în tratamentul HTA se ţine din ce în ce mai mult cont de ghidurile terapeutice europene de management al hipertensiunii. Începând cu anul 2000 au apărut: Ghidul de management al hipertensiunii arteriale, din 2003 „Guidelines for the management of arterial hypertension", Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie împreună cu Ghidul Societăţii Europene de Hipertensiune în anul 2007. În anul 2009 a apărut o upgradare a Societăţii Europene de Hipertensiune „Reappraisal of European Guidelines on

Hypertension Management" publicat în octombie 2009. Desigur că, în paralel, pe continentul american au apărut ghidurile JNC 6 si JNC 7 „The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure", iar anul acesta se aşteaptă apariţia ghidului JNC 8.

Strategia terapeutică în HTA trebuie să ţină seama şi de complianţa arterială (inversul rigidităţii arteriale) precum şi de riscul adiţional existent la un moment dat în evoluţia bolii. Trebuie să diferenţiem riscul adiţional din HTA de riscul cardiovascular absolut şi de riscul cardiovascular relativ, calculat prin scala de risc SCORE. În situaţia în care riscul adiţional este înalt sau foarte înalt, tratamentul farmacologic trebuie să fie imediat şi mai intens decât la persoana cu risc adiţional scăzut sau moderat (vezi figura 2).

Tensiunea arterială (mmHg)					
Alţi factori de risc, afectarea organelor ţintă sau boală	Normală TAs 120-129 sau TAd 80-84	Înalt normală TAs 130-139 sau TAd 85-89	Hipertensiune grad 1 TAs 140-159 sau TAd 90-99	Hipertensiune grad 2 TAs 160-179 sau TAd 100-109	Hipertensiune grad 3 TAs 180 sau TAd 110
Nici un alt factor de risc	Fără intervenţii asupra TA	Fără intervenţii asupra TA	Schimbarea stilului de viaţă pentru câteva luni şi tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viaţă pentru câteva săptămâni şi tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos imediat
1-2 factori de risc	Schimbarea stilului de viaţă	Schimbarea stilului de viaţă	Schimbarea stilului de viaţă pentru câteva săptămâni şi tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viaţă pentru câteva săptămâni şi tratament medicamentos dacă TA nu e controlată	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos imediat
≥3 factori de risc, sindrom metabolic sau afectarea organelor ţintă	Schimbarea stilului de viaţă	Schimbarea stilului de viaţă şi luarea în considerare a tratamentului medicamentos	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos imediat
Diabet zaharat	Schimbarea stilului de viaţă	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos			
Boală cardiovasculară sau renală stabilită	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos imediat	Schimbarea stilului de viaţă + Tratament medicamentos imediat

Figura 2. Iniţierea tratamentului hipotensor.

Pentru iniţierea tratamentului este util un diagnostic: corect, complex, comprehensiv care să includă nu numai valori tensionale, dar şi riscul adiţional precum şi afectarea subclinică de organ şi a complicaţiilor. Diagnosticul trebuie să fie: clinic, etiologic, de formă, de stadiu, de risc adiţional şi de complicaţii. După această etapă se poate trece la un tratament modern şi corect. În acest sens trebuie să evaluăm cât mai corect leziunile subclinice de organ pentru stratificarea riscului total. Hipertrofia ventriculară stângă miocardică evaluată electrocardiografic prin indicele Sokolow-Lyon (SV1 + RV_{5-6}>38 mm) sau prin produsul voltaj-durată QRS Cornell (>2440mm*ms) şi ecocardiografic (LVMI B ≥125 g/m^2, F ≥110 g/m^2), este un

predictor independent al evenimentelor cardiovasculare. Peretele arterial evaluat prin ecografie carotidiană (grosimea intima-medie) de peste 0,9; rigiditatea arterială evaluată prin viteza undei pulsatile (pulse wave velocity PWVcf) de peste 12m/s şi indicele gleznă braţ (ankle brachial index) de sub 0,9 reprezintă markeri independenţi ai morbimortalităţii de cauză cardiovasculară. La pacienţii hipertensivi o afectare minoră renală poate fi considerată atunci când se constată o creştere uşoară a creatininei plasmatice: B: 115-133 μmol/l (1,3-1,5 mg/dl); F: 107-124 μmol/l (1,2-1,4 mg/dl), sau o rată estimată a filtrării glomerulare scăzută (<60 ml/min/1,73 m^2) sau clearance-ul creatininei scăzut (<60 ml/min), sau microalbuminurie 30-300 mg/24 h sau raportul albumină/creatinină:≥22 (B); sau ≥31 (F) mg/g creatinină. Aceşti parametri au fost utilizaţi şi în trialurile clinice ONTARGET şi ADVANCE.

17.8.1. Iniţierea tratamentului hipotensor

Se face diferenţiat în funcţie de riscul adiţional, afectarea subclinică de organ şi în funcţie de condiţiile clinice asociate (vezi figura 2). Cu toate că rezultatele studiilor observaţionale privind beneficiul tratamentului HTA de gradul 1 la pacienţii cu risc adiţional scăzut sau moderat nu sunt suficient de concludente, s-ar părea totuşi rezonabilă recomandarea ca la aceşti pacienţi terapia medicamentoasă să fie introdusă după o perioadă de timp în care au fost implementate modificări ale stilului de viaţă. Dacă HTA de gradul 1 este asociată cu un risc adiţional înalt sau este HTA de grad 2 sau 3, se recomandă iniţierea promptă a tratamentului. În cazul pacienţilor cu TA normal înaltă, necomplicată cu DZ sau istoric de boală cardiovasculară, nu sunt dovezi privind beneficiul începerii imediate a tratamentului. Iniţierea terapiei farmacologice antihipertensive la pacienţii diabetici cu TA normal înaltă nu este în prezent întărită de dovezi ale unor studii observaţionale prospective. Momentan pare a fi prudentă recomandarea iniţierii tratamentului la pacienţii diabetici cu TA normal înaltă în prezenţa unor leziuni organice subclinice (în special microalbuminuria sau proteinuria). Dovezile referitoare la tratamentul medicamentos antihipertensiv la pacienţii cu istoric de boală cardiovasculară sunt controversate. În general, un tratament antihipertensiv precoce pare a fi o recomandare utilă, înainte ca leziunile organice să se dezvolte, ori să devină ireversibile sau să apară evenimente cardiovasculare. La pacienţii cu risc adiţional înalt, chiar şi o terapie medicamentoasă intensă a bolilor cardiovasculare, deşi benefică, este totuşi incapabilă să reducă riscul cardiovascular în totalitate sub pragul de risc înalt.

Ţintele terapeutice sunt diferite în funcţie de pacient şi de grupul populaţional din care face parte. Pentru cei cu risc scăzut, fără afectare subclinică de organ şi fără condiţie clinică asociată, ţinta terapeutică poate fi 140/90 mmHg. Pentru pacienţii diabetici sau cu risc adiţional înalt şi foarte înalt, ţinta terapeutică trebuie să fie 130/80 mmHg. La monitorizarea automată a TA pe 24 sau 48 ore ţintele terapeutice trebuie să fie 130/80 mmHg, pe când la automonitorizarea arterială a TA ţinta terapeutică trebuie să fie 135/85 mmHg. Deşi ţintele terapeutice sunt clar definite în ghiduri, ele sunt greu de atins în practica clinică curentă. În studiul

EuroAspire III un procent de doar 23% din pacienții tratați și-au atins țintele terapeutice recomandate de ghidurile europene.

Obiectivele tratamentului HTA. Per ansamblu, există suficiente dovezi pentru a face recomandarea TA sistolică (TAs) să fie scăzută sub valoarea de 140/90 mmHg la toți pacienții hipertensivi, atât la cei cu risc adițional moderat, cât și la cei cu risc înalt. Recomandarea ghidurilor anterioare ca valoarea țintă a TAs să fie scăzută sub pragul de 130 mmHg la pacienții diabetici și la pacienții cu risc adițional foarte înalt (istoric de boală cardiovasculară) poate fi discutabilă, dar nu este bazată pe studii observaționale. TAs nu a fost adusă niciodată sub valoarea de 130 mmHg în studiile randomizate pentru pacienții diabetici. Rezultatele studiilor pe pacienții cu istoric de boală cardiovasculară, la care TAs a fost scăzută sub valoarea de 130 mmHg, au fost controversate. În ciuda unor evidente limitări și a dovezilor mai puțin certe, analizele post hoc ale datelor studiate indică o scădere progresivă a incidenței evenimentelor cardiovasculare odată cu scăderea progresivă a TAs la valoarea de 120 mmHg și a tensiunii arteriale diastolice (TAd) la valoarea de aproximativ 75 mmHg, însă beneficiul adițional pentru valori scăzute ale TA este destul de modest. La aceste valori scăzute ale TA s-au observat uneori efecte benefice asupra unor leziuni a organelor țintă. Un fenomen de curbă de tip J poate apărea doar la valori tensionale mai scăzute, exceptând probabil acei pacienți cu boală arterială aterosclerotică avansată. Pe baza datelor curente, poate fi prudentă recomandarea scăderii TAs/TAd la valori cuprinse între 130-139/80-85 mmHg și pe cât posibil mai apropiate de valorile minime tolerate. Cu toate acestea sunt de dorit dovezi mai certe obținute din studii randomizate cât mai țintite.

Alegerea preparatului antihipertensiv poate fi destul de dificilă, deoarece în ciuda numeroaselor preparate anihipertensive existente pe piață la momentul actual trebuie să se țină seama de: tipul de pacient, bolile asociate, reacții adverse, contraindicații, asocieri medicamentoase utile sau contraindicate, complianța la tratament a pacientului, biodisponibilitatea preparatului, reactivitatea individuală precum și de superpozabilitatea indicațiilor preparatului peste entitatea clinico-biologică complexă a pacientului.

Grupele de substanțe active menționate în ghidul modificat din 2009 cât și în ghidul din 2007 sunt: betablocantele (atenolol, metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol etc.), diureticele (tiazidice, indapamid), blocanți ai canalelor de calciu (amlodipina, lercanidipina, nisoldipina, nitrendipina, nicardipina, felodipina, verapamil, diltiazem etc.), inhibitori ai enzimei de conversie (ramipril, perindopril, lisinopril, quinapril, fosinopril, zofenopril, enalapril, captopril etc.), blocanți ai receptorilor de angiotensină (irbesartan, valsartan, candesartan, telmisartan, etc.). *De evitat administrarea diureticului de ansă în tratamentul cronic al HTA necomplicată.*

Noi clase de medicamente antihipertensive. Este acum disponibil atât în SUA cât și în Europa un inhibitor direct al reninei - Aliskiren. Sunt însă necesare date noi depre acesta. Alți antihipertensivi sunt în curs de cercetare: donorii de oxid nitric, antagoniști ai vasopresinei, inhibitori ai endo-peptidazei, agoniști ai receptorilor de

AT2, antagonişti ai receptorilor de endotelină – bosentan, darusentan. Majoritatea medicamentelor menţionate sunt în faza de cercetare, ele scăzând valorile tensionale, însă se testează şi protecţia pe organele ţintă. O excepţie o constituie darusentanul, deoarece el are o componentă ce blochează selectiv endotelină (ET-a).

Alegerea medicamentelor antihipertensive. Procentul pacienţilor responsivi la tratamentul cu medicamente este restrâns, iar pacienţii responsivi la unul dintre medicamente, nu răspund tratamentului cu medicamente dintr-o altă clasă. Se menţine astfel o largă varietate de opţiuni terapeutice şi şansa controlului tensional creşte.

Tabelul 5. Iniţierea tratamentului hipotensor în funcţie de comorbidităţile asociate.

Diuretice tiazidice	**Beta-blocante**	**Antagonişti de calciu (dihidropiridinici)**	**Antagonişti de calciu (verapamil/diltiazem)**
• Hipertensiune sistolică izolată (vârstnici) • Insuficienţă cardiacă • Hipertensiune la negri	• Angină pectorală • Postinfarct de miocard • Insuficienţă cardiacă • Tahiaritmii • Glaucom • Sarcină	• Hipertensiune sistolica izolată (vârstnici) • Angină pectorală • Hipertrofie VS • Ateroscleroză carotidiană/ coronariană • Sarcină • Hipertensiune la negri	• Angină pectorală • Ateroscleroză carotidiană • Tahicardie supraventriculară
Inhibitori ECA	**Blocanţi de receptori de angiotensină**	**Diuretice (antialdosteron)**	**Diuretice de ansă**
• Insuficienţă cardiacă • Disfuncţie VS • Posinfarct de miocard • Nefropatie diabetică • Nefropatie non-diabetică • Hipertrofie VS • Ateroscleroză carotidiană • Proteinurie/microalbuminurie • Fibrilaţie atrială • Sindrom metabolic	• Insuficienţă cardiacă • Postinfarct de miocard • Nefropatie diabetică • Proteinurie/microalbuminurie • Hipertrofie VS • Fibrilaţie atrială • Sindrom metabolic • Tuse provocată de IECA	• Insuficienţă cardiacă • Postinfarct de miocard	• Boală renală terminală • Insuficienţă cardiacă

IECA inhibitori ECA; VS: Ventricul stâng

Acest lucru este de o importanţă crucială, deoarece protecţia cardiovasculară prin tratamentul antihipertensiv depinde în mod substanţial de scăderea TA per se, indiferent de modul în care aceasta s-a obşinut. Fiecare clasă de medicamente are contraindicaţii precum şi efecte favorabile în situaţii clinice specifice. Alegerea medicamentului (medicamentelor) ar trebui făcută pe baza acestor dovezi. Tradiţionala ordine a administrării medicamentelor de primă intenţie, a doua intenţie, a treia sau următoarea alegere, nu are acum o importantă justificare practică şi ştiinţifică şi ar trebui evitată. Medicamentele ce acţionează direct pe inhibarea reninei sunt singurele clase noi de agenţi antihipertensivi care au devenit recent disponibile pentru uz clinic. Alte câteva clase sunt în faza incipientă de cercetare. Antagoniştii selectivi ai receptorilor de endotelină par a promite să

îmbunătățească controlul TA la pacienții hipertensivi cu rezistență la tratamentele anterioare. Meta-analizele la scară largă ale datelor disponibile confirmă faptul că printre clasele majore de medicamente antihipertensive, adică diureticele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), blocanții de canale de calciu (BCC), blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) şi beta blocantele (BB) nu există diferențe majore în ceea ce priveşte capacitatea lor de a reduce TA. De asemenea nu există dovezi incontestabile care să confirme că marile clase de medicamente ar diferi în capacitatea lor de a proteja împotriva riscului cardiovascular sau a evenimentelor cardiovasculare de cauză specifică precum accidentele vasculare sau infarctul miocardic. În anul 2007 ghidurile ESH/ESC au concluzionat că diureticele, IEC, blocanții canalelor de calciu, BRA şi beta blocantele pot fi considerate în egală măsură adecvate pentru inițierea tratamentului antihipertensiv cât şi pentru întreținerea acestuia, lucru ce poate fi confirmat prin studii.

Asocierile medicamentoase: asocierile de preparate medicamentoase din diverse clase sunt reprezentate în hexagonul din figura 3.

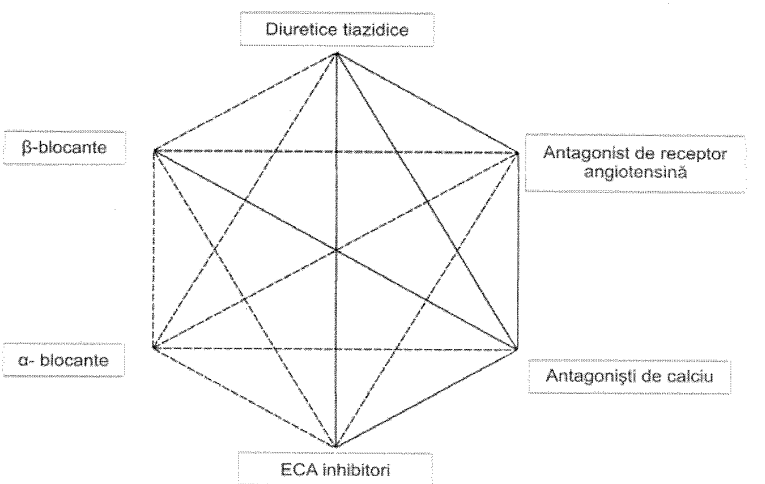


Figura 3. Asocieri medicamentoase utile în tratamentul antihipertensiv.

Există tot mai multe dovezi că la majoritatea pacienților hipertensivi, controlul eficient al TA poate fi obținut doar prin combinarea a cel puțin două medicamente antihipertensive. Introducerea unui medicament dintr-o altă clasă, suplimentar unuia prescris inițial, este privită ca o strategie de tratament recomandabilă. Asocierea a două medicamente antihipertensive poate, deasemenea, să ofere avantaje în inițierea tratamentului, în special la pacienții cu risc cardiovascular înalt la care este de dorit un control cât mai precoce al TA. Oricând este posibil, se preferă combinațiile cu doze fixe (o singură tabletă), deoarece simplificarea tratamentului aduce avantaje privind complianța acestuia. După cum s-a menționat

în ghidurile ESH/ESC din 2007, există combinații a câte două medicamente potrivite pentru uzul clinic. Totuşi restrângerea rezultatelor studiilor observaționale a fost obținută în mod particular prin combinarea unui diuretic cu un IEC sau cu un antagonist al receptorilor de angiotensină sau cu un antagonist calcic, iar recent în trialurile la scară largă s-a utilizat combinația dintre un IEC şi un BCC. Combinarea unui BRA cu un BCC pare a fi deasemenea rațională şi eficientă. Aceste combinații pot fi recomandate cu prioritate. În ciuda rezultatelor studiilor observaționale, combinația dintre un diuretic şi un beta blocant favorizează apariția diabetului. Utilizarea combinațiilor dintre IEC şi un BRA, prezintă beneficii limitate şi cu o creştere, uneori, a efectelor secundare. La cel puțin 15-20% dintre pacienții hipertensivi, controlul TA nu poate fi realizat prin combinarea a două medicamente. Atunci când sunt necesare trei medicamente, cea mai bună opțiune o constituie asocierea dintre un IEC/BRA, un BCC şi un diuretic la doze eficiente.

Asocierile de preparate recomandate în ultimele ghiduri sunt între IEC sau BRA cu BCC; IEC sau BRA cu diuretic tiazidic sau indapamida. De evitat betablocantul în asociere cu diureticul. Se află încă în studiu eficiența unui „polypill" ce asociază un IEC cu un BCC şi cu un diuretic tiazidic şi în unele cazuri, o statină şi aspirină.

17.8.2. Abordarea terapeutică în situaţii particulare

Ultimele ghiduri abordează tratamentul antihipertensiv în diferite situații particulare cum ar fi: vârstnicul, diabeticul, arteriopatul, sexul feminin, boala renală, boala coronariană, fibrilația atrială. În continuare vom detalia aspectele particulare menționate în ghidul upgradat din 2009 şi discutate pe larg la congresul ESH de la Oslo 2010 şi de la Milano 2011.

17.8.2.1. Tratamentul antihipertensiv la vârstnici

Studiile observaționale s-au adresat vârstnicilor cu TAs de cel puțin 160 mmHg şi niciunul dintre studii nu a demonstrat beneficii pentru o TAs mai mică de 140 mmHg. Se consideră utilă inițierea tratamentului medicamentos la vârstnici când TAs este mai mare de 140 mmHg iar aceasta poate fi adusă sub valoarea de 140 mmHg, cu condiția ca tratamentul să fie condus cu prudență pentru efectele adverse potențial mai frecvente la vârstnici (hipoperfuzie cerebrală). Spre deosebire de ghidurile anterioare, există acum dovezi, în urma studiului HYVET, cum că tratamentul antihipertensiv are beneficii şi la pacienții în vârstă de peste 80 de ani. Antihipertensivele ar trebui astfel menținute sau inițiate, după caz, începând cu monoterapia şi asociind ulterior un al doilea medicament dacă este necesar. Decizia de tratament ar trebui făcută pentru fiecare individ în parte, iar pacienții vor trebui atent monitorizați în timpul cât şi după faza de titrare a tratamentului. De la publicarea ultimului ghid, dovezile metaanalizelor studiilor publicate confirmă faptul că tratamentul antihipertensiv la vârstnici are beneficii. Proporția beneficiilor la pacienții cu vârste mai mari de 65 de ani sunt echivalente cu ale pacienților mai

tineri. Datele metaanalizelor nu sunt suficiente pentru a susține faptul că, între ele, clasele de antihipertensive diferă substanțial în ceea ce privește capacitatea lor de a reduce TA și de a conferi protecție cardiovasculară, atât la tineri cât și la vârstnici. Alegerea medicamentului care urmează a fi folosit nu trebuie făcută pe criterii de vârstă. Diureticele tiazidice, indapamida, IEC, BCC, BRA și BB pot fi utilizate și la vârstnici, atât pentru inițierea cât și pentru întreținerea tratamentului.

17.8.2.2. Tratamentul antihipertensiv la pacienții diabetici

La pacienții diabetici, tratamentul antihipertensiv ar trebui inițiat întotdeauna când TA este de ≥140/90 mmHg. Inițierea tratamentului în cazul TA normal-înaltă nu este în prezent întărită de dovezi rezultate din studii. Există dovezi că tratamentul poate fi recomandat în prezența microalbuminuriei, cu efect favorabil asupra regresiei și progresiei acesteia. Obișnuita valoare țintă recomandată la diabetici, adică sub 130/80 mmHg, nu este bazată pe dovezi certe și s-a obținut cu mare dificultate la majoritatea pacienților. Pare totuși justificată recomandarea de a încerca reducerea TA fără a stabili o valoare țintă, valoare care de altfel nici nu a fost stabilită ferm. Meta-analizele au arătat că la diabetici toate clasele majore de medicamente antihipertensive protejează împotriva complicațiilor cardiovasculare, cel mai probabil prin efectul protector al scăderii TA per se. Astfel fiecare dintre clase poate fi luată în considerare pentru tratament, dar asocierea medicamentoasă este frecvent necesară pentru a scădea eficient TA. Exista dovezi asupra efectelor protective superioare ale BRA/IEC asupra apariției și progresiei nefropatiei, astfel încât ar trebui întotdeauna introdus în tratament. La pacienții diabetici hipertensivi controlul riguros al glicemiei (HbA1c sub 7%) este benefic, în special asupra complicațiilor microvasculare. Dovezi recente sugerează că prin controlul riguros al glicemiei și al TA, va crește protecția, în special la nivel renal. Controlul riguros al glicemiei nu presupune reducerea bruscă a valorilor acesteia, pacienții necesitând monitorizare atentă, din cauza riscului crescut de episoade severe de hipoglicemie. Tratamentul antihipertensiv conferă un efect protector major asupra complicațiilor renale, în timp ce dovezile unui efect similar asupra complicațiilor oculare și neurologice nu sunt concludente.

Atunci când alegem un preparat antihipertensiv trebuie să avem în vedere atât efectul antihipertensiv, cât și efectul pe rigiditatea arterială (PWVcr) care acum poate fi determinată cu aparate performante de ultimă generație. Dintre aceste aparate primul apărut pe piață a fost „Compliorul", apoi „Sfigmocorul", în prezent existând aparate mai fiabile și mai simple în ceea ce privește tehnica de determinare a vitezei undei pulsatile, cum ar fi aparatele de tipul „Arteriografului". Acestea din urmă au și capacitatea determinării neinvazive a tensiunii arteriale centrale. Evaluarea rigidității arteriale se poate face și prin **indexul de rigiditate arterială ambulatorie** (IRAA), de asemenea util de evaluat în tratamentul HTA.

Valorile tensionale determinate cu un tensiometru aneroid simplu la artera brahială nu sunt identice cu valorile tensionale central aortice („tensiunea arterială centrală"), diferența fiind datorată undei reflectate ce generează presiunea de

augmentaţie. Este important să ştim că aceste valori tensionale central aortice sunt cele responsabile, iniţial de apariţia leziunilor subclinice de organ ţintă şi apoi de apariţia complicaţiilor. În tratamentul modern al bolii hipertensive trebuie să ţintim scăderea acestor valori tensionale centrale. Există unele studii ce demonstrează efectul benefic al IEC pe complianţa vasculară, rigiditatea arterială şi tensiunea arterială centrală.

În tratamentul HTA este importantă şi o scădere a valorii tensionale medii hemodinamice (determinată oscilometric şi nu determinată aritmetic). Sunt unele studii ce atestă reducerea hipertrofiei ventriculare stângi prin reducerea tensiunii arteriale medii hemodinamice.

La pacientul hipertensiv trebuie avut în vedere şi tratarea riscului adiţional, al factorilor de risc asociaţi: dislipidemia (colesterolul total, HDLc, LDLc, trigliceridele), tratamentul antiagregant, anticoagulant (complicaţii de tipul fibrilaţiei atriale.etc.), complicaţiile metabolice (la diabetici).

După tratamentul corect al tuturor factorilor de risc cardiovascular şi al riscului adiţional existent, chiar şi după atingerea valorilor ţintă, cât şi al controlului parametrilor biologici şi hemodinamici, va mai ramâne întodeauna un risc rezidual pe care nu-l vom putea trata. *Riscul rezidual* constă în riscul cardiovascular nemodificabil datorat: vârstei, sexului, antecedentelor heredocolaterale şi personale (infarct miocardic sechelar, sechele datorate accidentului vascular cerebral (AVC), arteriopatia obliterantă (de tip ateromatos).

Pe lângă diminuarea valorilor tensionale tratamentul modern trebuie să ţină seama şi de afectarea organelor ţintă şi să scadă efectul hipertensiunii asupra acestora.

Atunci când se decide alegerea unui preparat antihipertensiv trebuie să se ia în calcul şi efectul asupra variabilităţii tensionale. *Variabilitatea tensională* este redusă la tineri şi cu cât vasele devin mai rigide variabilitatea creşte. Variabilitatea tensională se corelează cu grosimea intima-medie carotidiană. Grupa BCC este de elecţie pentru diminuarea acestei variabilităţi. Dacă la început se punea accent în alegerea preparatului antihipertensiv pe indicele „trough-to-peak", actualmente este important şi efectul de netezire a valorilor tensionale „smoothness index". A mai fost propus „RDH index" (reduction, duration, and homogeneity), index ce evaluează tratamentul antihipertensiv nu numai din punct de vedere al reducerii tensionale, dar şi al duratei şi al omogenităţii reducerii hemodinamice care trebuie să respecte ritmul noapte/zi şi profilul de tip dipper. Ultimele studii cercetează deasemenea aspectele de stress tensional matinal (morning blood pressure surge). Se pare că în acest caz este nevoie să se intervină cu preparate hipotensoare, diminuând astfel complicaţiile datorate HTA care apar majoritatea în primele ore ale dimineţii. Alte studii cercetează variabilitatea tensională sub forma entropiei tensionale (dispersia valorilor tensionale pe 24 ore).

Tratamentul complicaţiilor hipertensiunii arteriale se face ţinând seama de fiecare afecţiune în parte: boala coronariană, AVC, nefropatia hipertensivă, arteriopatia obliterantă, retinopatia hipertensivă. Condiţiile clinice asociate descrise în capitolul de mai sus trebuie tratate ca entităţi clinice asociate bolii de fond.

17.8.3. Tratamentul nonfarmacologic

În abordarea tratamentului nonfarmacologic trebuie să se țină cont de studii populaționale multicentrice car au arătat că nu toate preparatele de tip supliment nutritiv, „naturiste" au efectul observațional scontat.

Poate cel mai important tratament nonfarmacologic constă în *prevenție, atât primară cât și secundară. Schimbarea stilului de viață* constituie elementul central al prevenției cardiovasculare, fiind foarte dificil de realizat la pacientul vârstnic.Câteva din elementele centrale ale prevenției sunt: renunțarea la fumat, dieta bogată în legume și fructe, reducerea consumului de grăsimi polinesaturate, încurajarea activității fizice, scăderea în greutate dacă aceasta este excesivă (circumferința abdominală B < 102 cm si F < 88 cm), evitarea consumului de alimente gen „fast food" și consumul moderat de alcool. Majoritatea recomandărilor de mai sus sunt cuprinse în expectativa de scădere a valorilor tensionale descrise în fig. 4 și cum se regăsesc în ghidul american. În ceea ce privește restricția de sodiu alimentar, s-au iscat discuții intense în ultimul timp în lumea medicală, la nivel internațional.

Studiul EuroAspire III a arătat că prin aplicarea intensivă a măsurilor de prevenție asociate cu utilizarea optimă a medicației cardioprotective, pot fi reduse valorile tensionale cu până la 10mmHg. Deasemenea se poate crește procentul pacienților ce ating nivelul țintă recomandat de ghid, cu până la 50%. Aceste rezultate semnificative ale studiului EuroAspire III se datorează și faptului că în studiu au colaborat specialiști din mai multe domenii: cardiologi, nefrologi și nutriționiști, alături de medicii de familie.

Ultima upgradare a ghidului concluzionează că ***multe decizii importante trebuie luate fără suportul unor trialuri mari multicentrice***. Se așteaptă cu interes publicarea ghidului JNC 8 cât și a ghidurilor europene care ar trebui să clarifice unele dintre dilemele existente.

Tabelul 6. Recomandările JNC7
privind tratamentul nonfarmacologic al pacienților hipertensivi.

Intervenție	Recomandare	Scădere tensională estimată
Reducere în greutate	Menținerea unei greutăți normale (IMC 18,5-25kg/m^2)	5-20 mmHg/10kg
Dieta DASH	Fructe, legume, puține grăsimi	9-14 mmHg
Dieta redusă în sodiu	Reducerea ingestiei de sodiu la < 100mmol / zi (2,4g sodiu sau 6g de NaCl)	4-9 mHg
Activitate fizică aerobă	Activitate fizică zilnică cel puțin 30min/zi timp de 5zile/săptămână	4-9 mmHg
Consumul moderat de alcool	Bărbați < 2măsuri*/zi Femei sau persoane slabe < 1măsură /zi	2-4 mmHg

*1 măsură conține 15 ml de etanol

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ

17.9. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SECUNDARĂ BOLILOR RENALE

17.9.1. Definiţie. Etiopatogenie

Între HTA şi afectarea renală pot exista trei tipuri de relaţie:

- *Nefroangioscleroza* (benignă/malignă) – HTA este **cauza** suferinţei vasculo-renale;
- *HTA reno-vasculară* – HTA este **consecinţa** suferinţei vasculo-renale;
- *HTA reno-parenchimatoasă* – HTA este **consecinţa** unor leziuni localizate iniţial sau predominant la nivelul glomerulilor sau al interstiţiului renal.

Mecanismele prin care rinichiul îşi exercită rolul în reglarea homeostaziei presionale sunt multiple. Dintre acestea amintim:

- intervenţia rinichiului în homeostazia volemică (eliminarea sodiului şi a apei legate); aceasta poate fi alterată prin două mecanisme principale:
  - scăderea capacităţii renale de excreţie a sodiului şi a apei este de două tipuri: înnăscută (deplasarea la dreapta a curbei presiune-natriureză/ diureză) şi dobândită (scăderea presiunii de perfuzie renală);

  intervenţia unor mecanisme hormonale: angiotensina II, mineralocorticoizi, scăderea masei renale;
- secreţia de substanţe cu acţiune hipertensivă (sistemul renină-angiotensină-aldosteron) este un mecanism esenţial în apariţia HTA reno-vasculare;
- secreţia de substanţe cu acţiune depresoare (prostaglandine, kinine, meduline);
- controlul renal al complianţei spaţiului interstiţial;
- inactivarea unor substanţe presoare extrarenale.

Mecanismele secundare, dar a căror contribuţie nu poate fi neglijată, sunt:

- creşterea sensibilităţii vasculare la vasopresori;
- formare deficitară de oxid nitric (NO) la nivelul muşchiului neted arteriolar, cu efect renal-inhibarea natriurezei, iar în periferie-creşterea vasoconstricţiei periferice;
- creşterea eliberării de endotelină;
- hiperparatiroidismul secundar (creşte Ca^{2+} citosolic din muşchiul neted vascular, determinând hipertrofia pereţilor arteriolari şi creşterea sensibilităţii la agenţii vasoactivi circulanţi);
- creşterea rezistenţei la insulină, contribuind la retenţia de NaCl prin mecanism renal;
- mecanism renopriv: nivel scăzut al VDML (lipid vasodepresor medular).

17.9.2. Hipertensiunea reno-vasculară

17.9.2.1. Definiţie. Epidemiologie

Hipertensiunea reno-vasculară (HTRV) reprezintă creşterea cronică a presiunii sangvine sistemice determinată de un obstacol pe artera renală sau pe una dintre ramurile sale principale.

Prezența simultană a HTA sistemice și a stenozei de arteră renală (SAR) nu este sinonimă cu HTRV; mai puțin de 50% din pacienții cu SAR au HTRV; SAR poate fi detectată angiografic și la pacienții normotensivi; diagnosticul definitiv al HTRV este stabilit doar retrospectiv, dacă hipertensiunea se ameliorează (se reduce numărul de antihipertensive) sau se vindecă după corecția stenozei.

Prevalența HTRV într-o populație neselecționată hipertensivă este variabilă, între 0,2 (la pacienții cu HTA ușoară-moderată) și 32% la cei cu HTA severă sau refractară. Mai puțin de 0,5% din întreaga populație hipertensivă are HTRV.

17.9.2.2. Etiologie

Cea mai frecventă cauză de HTRV o reprezintă SAR aterosclerotică (SAAR) – 84-90% din cazuri. Displazia fibromusculară (DFM) a arterelor renale este a doua cauză principală și determină aproximativ 10-16% din cazuri. Alte cauze mai puțin frecvente sunt tromboza arterială acută, ateroembolismul, disecția de aortă, anevrismele arteriale sau malformațiile arterio-venoase ale arterei renale, neurofibromatoza, poliarterita nodoasă sau arterita Takayasu. Obstrucția poate fi determinată și de compresiuni extrinseci (tumori, chişti, hematoame sau fibroză retroperitoneală) – vezi tabelul 7.

Tabelul 7. Cauze de hipertensiune reno-vasculară.

Ateroscleroză	84-90%
Displazia fibromusculară	10-16%
Anevrism de arteră renală	<1%
Malformații arterio-venoase	
Tromboză arterială acută	
Emboli secundari procedurilor endovasculare	
Poliarterita nodoasă	
Arterita Takayasu	
Disecție de aortă cu prinderea arterelor renale	
Compresiuni extrinseci (tumori, chişti, hematom capsular renal)	

17.9.2.3. Stenoza de arteră renală ateromatoasă și afecțiunile reno-vasculare ateromatoase

SAAR este cea mai comună formă de SAR (80%) și cea mai frecventă cauză de HTRV. Se corelează cu prezența altor *factori de risc cardio-vascular* (precum *sexul masculin, fumatul, dislipidemiile* și *diabetul zaharat*) și a altor localizări ale bolii ateromatoase. Astfel, SAAR se întâlnește la aproximativ 20% dintre pacienții cu boală coronariană, 30% dintre cei cu boală aorto-iliacă și 50% dintre cei cu boală vasculară periferică.

Clasificarea SAAR:

Din punct de vedere *anatomic*, SAAR poate clasificată în:

- ostială - localizată la nivelul ostiumului, fiind secundară progresiei plăcii

ateromoase a peretelui aortic;

- non-ostială - leziune ateromatoasă concentrică, situată la peste 1 cm distal de ostium.

Din punct de vedere *funcțional,* SAAR poate fi:

- nesemnificativă hemodinamic (<50%) - de cele mai multe ori fără manifestări clinice; deoarece leziunea poate progresa spre stenoza semnificativă se recomandă monitorizarea atentă a acesteia;
- leziuni „borderline" (50-70%);
- leziuni semnificative hemodinamic (>70%), care pot îmbrăca următoarele forme clinice:
  - hipertensiune reno-vasculară;
  - nefropatie ischemică, asociată de obicei şi cu hipertensiune arterială.

Epidemiologie

SAAR este cea mai frecventă cauză de HTRV, determinând aproape 90% din cazuri. HTRV aterosclerotică reprezinta 0.4 % din totalitatea cazurilor de hipertensiune. Incidența şi prevalența acesteia creşte cu vârsta, fiind mult mai frecventă la pacienții de peste 65 de ani (incidență de 3.7 cazuri/1000 pacienți/an; prevalența de 7%). Majoritatea pacienților cu HTRV aterosclerotică prezintă leziuni ostiale (75-80% din cazuri), în timp ce doar 25-30% prezintă leziuni non-ostiale.

Fiziopatologie

Stenoza progresivă a arterelor renale determină hipoperfuzia aparatului juxtaglomerular, urmată de eliberarea reninei din celulele mioepiteliale ale arteriolei aferente (vezi figura 4). Renina catalizează transformarea angiotensinogenului, care este produs în principal în ficat, în Ang I, care este inertă până când 2 aminoacizi sunt detaşați de către enzima de conversie (ECA). ECA este localizată predominant pe endoteliul vascular. Producția crescută de Ang II, determină creşterea activității simpatice, a sintezei de aldosteron şi prostaglandine şi scăderea producției de oxid nitric, conducând în final la scăderea excreției de sodiu.

Dacă un rinichi este hipoperfuzat, efectele reducerii presiunii de perfuzie renale şi creşterea secreției de Ang II şi aldosteron pentru a stimula reținerea de apă şi sare sunt contrabalansate de natriureza presională din rinichiul contralateral. Astfel, are loc o reținere minoră de apă şi sare. Totuşi, la pacienții cu SAR bilaterală sau stenoza unui rinichi solitar, unic transplantat sau dominant, nu are loc natriureza presională, neexistând un rinichi normal contralateral. Aceşti pacienți pot suferi episoade de edem pulmonar acut hemodinamic prin supraîncărcarea patului circulator sistemic. Edemul pulmonar acut sau recurent la un pacient hipertensiv cu afectare renală, mai ales la cei cu o fracție de ejecție ventriculară prezervată, sugerează acest diagnostic.

Conceptul de HTRV şi modelul fiziopatologic prezentat se bazează pe studiile experimentale efectuate de Goldblatt şi col. încă din anii 1930. Acesta a demonstrat că stenoza experimentală a arterei renale determină o HTA prelungită dar reversibilă după corecția stenozei.

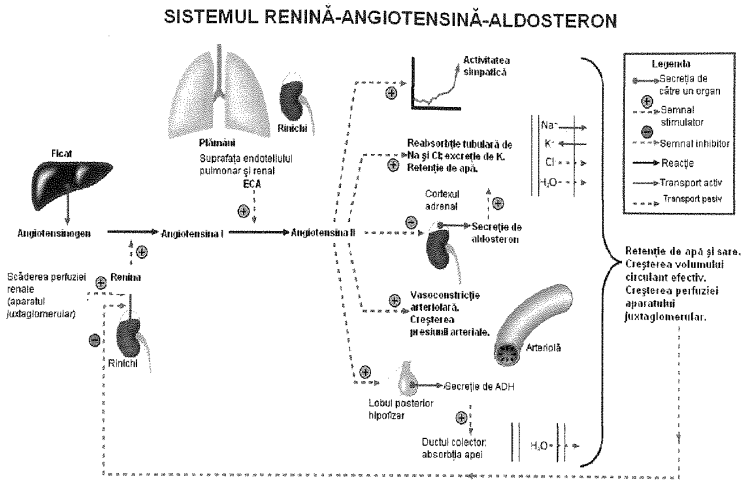


Figura 4. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Goldblatt a studiat efectele clampării uni şi bilaterale a arterei renale la câini şi a realizat modele experimentale în mai multe variante corespunzând mai multor situaţii:

- pensarea unilaterală a arterei renale, celălalt rinichi fiind expus la HTA (doi rinichi, o pensare);
- pensarea ambelor artere renale (doi rinichi, două pensări);
- pensarea unei artere renale şi ablaţia celuilalt rinichi (un rinichi, o pensare).

Modelul doi rinichi şi o pensare se apropie cel mai mult de hipertensiunea reno-vasculară unilaterală. Evoluţia sa se face în trei faze:

- faza iniţială a HTA este în raport direct cu activarea importantă a sistemului renină-angiotensină, exercitând funcţiile sale endocrine şi paracrine. Rinichiul aflat în aval de stenoză suferă efectele secreţiei de renină şi Ang II cu o diminuare a secreţiei de sodiu. Din contra, rinichiul sănătos percepe consecinţele acestui fenomen şi tinde să le compenseze prin oprirea sintezei şi secreţiei de renină şi creşterea natriurezei. În această primă fază HTA este dependentă de hipersecreţia de renină, fiind sensibilă la blocarea sistemului renină-angiotensină obţinută prin îndepărtarea pensei, nefrectomie, prin IECA sau BRA;
- în faza a doua HTA şi scăderea perfuziei renale persistă, dar nivelul reninei şi angiotensinei II are tendinţa să diminue. HTA rămâne totuşi dependentă de renină, nivelul de activare al sistemului scade dar rămâne anormal de înalt şi neadaptat nivelului presiunii arteriale sistemice. Un alt mecanism care intervine în acest stadiu este retenţia hidrosodată prin rinichiul nepensat, datorită concentraţiei crescute a reninei.
- a treia fază este caracterizată printr-un sistem renină-angiotensină normal sau anormal deprimat şi prin modificări structurale importante ale peretelui arterelor

şi ale rinichiului sănătos unde se dezvoltă leziuni de nefroangioscleroză care pot genera ele însele HTA. În acest stadiu doar îndepărtarea pensei şi nefrectomia celuilalt rinichi poate normaliza presiunea arterială.

Modelele un rinichi-o pensă şi doi rinichi-două pense

În aceste două modele, HTA este volo-dependentă: hipersecreţia de renină determinată de stenoză antrenează o creştere a concentraţiei de Ang II II şi de aldosteron care concură la creşterea reabsorbţiei sodate. Se observă deasemeni o creştere progresivă a presiunii sistemice până ce presiunea de perfuzie în aval de pensare ajunge la valoarea iniţială. În acest stadiu, retenţia hidrosodată este maximă datorită scăderii presiunii de perfuzie şi activarea secreţiei de renină. În aceste modele îndepărtarea penselor scade presiunea arterială proporţional cu importanţa natriurezei pe care a provocat-o.

Diagnosticul HTRV

Diagnosticarea HTRV impune parcurgerea următoarelor etape:

- selecţia pacienţilor cu risc crescut de HTRV;
- teste de screening şi diagnostic al SAR;
- resoluţia sau ameliorarea controlului tensional după corecţia stenozei.

Selecţia pacienţilor cu risc crescut de HTRV

Incidenţa redusă a HTRV nu justifică cercetarea sistematică a unei SAR la toţi pacienţii hipertensivi. Investigaţia este rezervată la pacienţii având un risc crescut: subiecţii în vârstă de peste 50 de ani, HTA refractară la triterapie, HTA accelerată sau malignă şi HTA care apare la un pacient fumător, cu alte simptome sugestive de aterosclerozã (coronariană, cerebrală, periferică). De asemenea femeile sub 30 de ani, cu anamneză familială negativă şi istoric < 1 an de HTA cu valori mari, au o înaltă suspiciune de DFM (vezi şi subcapitolul „*Displazia fibromusculară*").

Manifestările clinice ale HTRV variază într-un spectru larg, aşa cum este ilustrat în tabelul nr. 8. Semnele clinice ale pacienţilor cu HTRV diferă de cele ale pacienţilor cu HTA esenţială. Multe dintre aceste elemente, incluzând durata HTA, data debutului (>55 ani), rezultatele examinării fundului de ochi sau hipokaliemia sunt mult mai des întâlnite în HTRV, dar valoarea lor discriminativă si predictivă este limitată.

Cel mai important element al examenului fizic abdominal îl reprezintă *auscultaţia*, atât a aortei supraombilicale, cât şi a arterelor renale (paraombilical, pe marginea muşchilor drepţi abdominali, şi în lombe, la nivelul L_2). În semiologia clasică sunt descrise trei tipuri de sufluri (care apar la 40% din pacienţi):

- sistolo-diastolic (componenta diastolică lipseşte foarte rar);
- aspru, în general supraombilical şi iradiat de-a lungul aortei şi în arterele femurale; se asociază cu alte semne de stenoză a axului aorto-iliac (puls diminuat, paloare, tulburări trofice) – este caracteristic aterosclerozei aortei;
- în flancuri, cu caracter de du-te-vino, în fistula arterio-venoasă.

Tabelul 8. Elemente clinice sugestive pentru hipertensiunea reno-vasculară.

Hipertensiune accelerată sau malignă
Hipertensiune rezistentă la mai mult de 3 clase de antihipertensive
Absența istoricului familial de HTA;
Debutul hipertensiunii după vârsta de 55 de ani (la bărbați);
Retenție azotată determinată de administrarea IECA sau ARA2
Asimetrie renală > 1,5 cm (în absența chisturilor renale)
Alcaloză hipokaliemică fără o cauză determinată (sugestiv pentru hiperaldosteronism)
Sufluri abdominale/lombare (în special diastolice)
Edem pulmonar recurent (în special când fracția de ejecție a ventriculului stâng este prezervată)
Istoric de fumător
Boală aterosclerotică cu diferite localizări
Retinopatie severă

IECA=inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRAT=blocanți ai receptorilor angiotensinei

Investigații paraclinice (teste de screening și diagnostic)

- **Teste screening**

Principalul test utilizat pentru screening-ul HTRV îl reprezintă ultrasonografia. Nu mai sunt actualmente recomandate ca teste screening măsurarea activității reninei plasmatice (cu sau fără activare cu IECA) și nefroscintigrafia după administrare de IECA (captopril sau enalapril) deoarece sunt lipsite de acuratețe la indivizii cu SAR bilaterală, cu BCR, cu alte nefropatii parenchimatoase sau obstructive sau care se află sub tratament cu medicamente ce inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

- *Ultrasonografia arterelor renale* (în mod B și Doppler) este neinvazivă, relativ ieftină și are o sensibilitate și o specificitate înalte. Creșterea vitezei sistolice maxime în arterele renale >180 cm/s și un raport al vitezelor sistolice renală/ aortică >3,5 sunt foarte sugestive pentru SAR (vezi figura 5). Un gradient translezional de presiune sistolică >15% poate constitui o indicație pentru angioplastie. Are, deasemenea, valoare predictivă pentru succesul angioplastiei renale; astfel, dacă indicele de rezistivitate în circulația intrarenală este mai mare de 0,80, la 97% dintre pacienți TA nu va scădea după angioplastie, iar la 80% dintre subiecți funcția renală nu se va ameliora. Totuși, ultrasonografia prezintă și limite importante: este laborioasă, consumatoare de timp, presupune un investigator experimentat și este dificil de interpretat la pacienții obezi sau cu meteorism intestinal.
- *Testul de provocare cu captopril sau Testul captopril-activitatea reninei plasmatice (ARP)* constă în administrarea a 25-50 mg Captopril, un rapid inhibitor al ECA; secundar, scad atât nivelele plasmatice de Ang II cât și feed-back-ul negativ al acesteia asupra sintezei de renină în rinichiul stenotic. O valoare a ARP > 5,7 ng/ml reprezintă un test pozitiv. Sensibilitatea testului este de 75-100%, iar specificitatea 60-90%. Necesitatea întreruperii medicației antihipertensive

care influenţează nivelul seric al reninei (beta blocant, IECA, diuretice), cu 10 zile anterior efectuării testului limitează utilizarea acestuia.

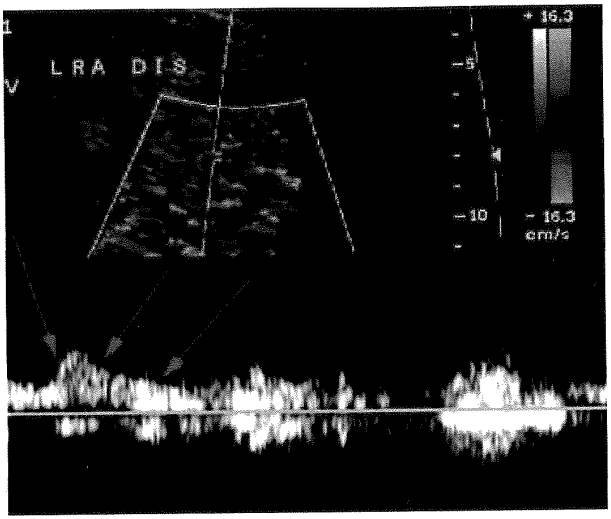


Figura 5. Ecografie Doppler color cu analiză spectrală la un pacient cu hipertensiune necontrolată sub medicaţie antihipertensivă în schemă maximală; se remarcă aspectul clasic *parvus et tardus* al undei arterei renale (pantă lentă şi amplitudine diminuată până la vârful undei – vezi săgeţile) distal de o stenoză de arteră renală.

- *Renograma după administrare de IECA* – acest test se bazează pe dependenţa de Ang II a vascularizaţiei renale; scăderea determinată de captopril a nivelurilor plasmatice de Ang II induce un flux sangvin renal scăzut, cu preluare redusă şi excreţie întârziată a radiotrasorului (technetiu 99). Deşi are acurateţe foarte mare, lipsa unor criterii standardizate şi uniform acceptate şi a validării prospective limitează, în prezent, utilizarea sa pe scară largă; de asemenea valoarea diagnostică este redusă la pacienţii cu SAR bilaterală, de severitatea relativ egală.

- **Teste diagnostice**
  - *Angiografia renală convenţională*, cu substanţă de contrast rămâne "standardul de aur" în diagnosticul calitativ şi cantitativ al SAR, deşi comportă două riscuri importante: nefrotoxicitatea substanţei de contrast şi ateroembolismul. Metoda constă în injectarea unei substanţe de contrast într-o venă de la plica cotului, putând fi efectuată şi cu pacientul în ambulator (vezi figura 6). Principalele dezavantaje sunt legate de costul înalt (nu poate fi astfel utilizată ca test screening) şi de faptul că, totuşi, injectarea substanţei de contrast este preferabil a fi făcută la nivel arterial (în acest caz, dacă se identifică o leziune semnificativă, în cursul aceleeaşi proceduri, se practică şi angioplastia percutană transluminală). Prelucrarea digitalică poate îmbunătăţi considerabil

calitatea imaginii angiografice. La pacienții cu insuficiență renală semnificativă, utilizarea unor substanțe non-nefrotoxice (dioxid de carbon sau gadoliniu) este de preferat; este obligatorie profilaxia nefrotoxicității substanțelor de contrast iodate (vezi capitolul "*Insuficiența renală acută*").

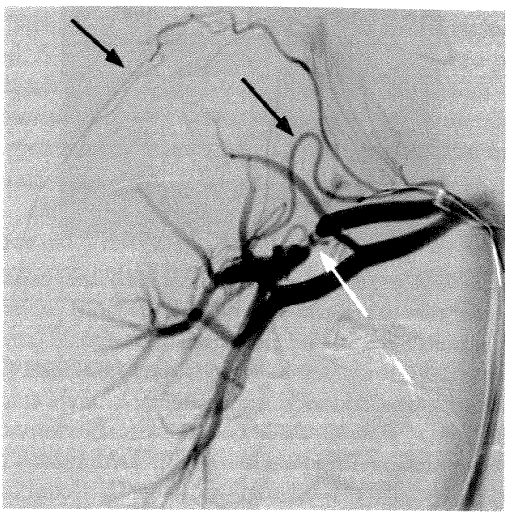


Figura 6. Angiografie cu substanță de contrast ce arată o stenoză critică la nivelul unei ramuri mari a arterei renale drepte (*săgeata albă*), asociată cu mici anevrisme.
Se observă și vase colaterale, locale și derivate dintr-o arteră capsulară (*săgețile negre*).

- *Angiografia prin rezonanță magnetică* este noninvazivă și nu utilizează agenți nefrotoxici. Substanța de contrast folosită este gadoliniul. Inconvenientele sale sunt: necesitatea menținerii apneei de către pacient în timpul examinării și alterarea rezultatelor în cazul prezenței unor corpi metalici intracorporeali (stenturi, clipuri vasculare, cardiostimulatoare, schije metalice intraoculare etc.). Reprezintă metoda de elecție în detectarea SAR la pacienții cu insuficiență renală și risc crescut de nefrotoxicitate sau de ateroembolism; totuși utilizarea ei este limitată la pacienții cu Cl creatinină <30 ml/min datorită riscului crescut de fibroză sistemică nefrogenă (vezi și subcapitolul „*Nefropatia ischemică*");
- *Angiografia renală prin tomografie computerizată* este tot mai des utilizată, în limita posibilităților, pentru diagnosticarea bolii reno-vasculare, datorită progreselor tehnice actuale care permit creșterea calității imaginilor (vezi figura 7). Acest tip de investigație oferă rezoluție spațială mai bună decât angiografia prin rezonanță magnetică, dar expune pacientul radiațiilor ionizante. Necesită >100 ml substanță de contrast, fiind astfel evitată la pacienții cu insuficiență renală semnificativă.

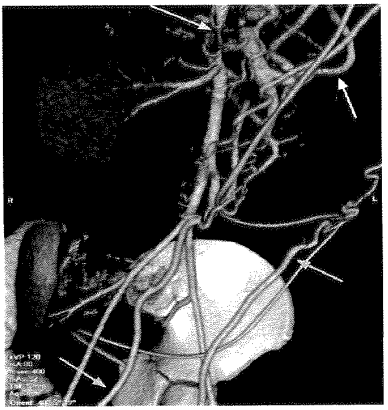


Figura 7. Reprezentare bidimensională a unei explorări prin tomografie computerizată tridimensională la un pacient de 12 ani. Se remarcă stenoza severă la nivelul aortei abdominale (*săgeata albastră*). Sunt prezente arterele colaterale lărgite: artera marginală (*săgeata albă*) unește arterele mezenterice superioară și inferioară, iar arterele epigastrice (*săgețile verzi*) unesc arterele subclavie și femurală de fiecare parte. Nu se pot observa detalii ale arterelor intrarenale, în ciuda calității foarte bune a imaginii.

- **Diagnostic diferențial**

Principalul diagnostic diferențial al HTRV ateromatoase îl reprezintă fibrodisplazia; elementele de diferențiere sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9. Diagnostic diferențial fibrodisplazie – SAAR.

Criteriu	Ateroscleroza	Displazia fibromusculară
Proporția cazurilor (%)	80	20
Vârsta la debut	După 55 de ani	Din adolescență
Sexul	Ambele	F:B = 10:1
Locul leziunii	De obicei ostial (1/3 proximală)	Artera renală distală sau ramură (1/3 medie/distală)
Imaginea radiologică	Leziune unică	Leziuni scurte, adesea multiple
Dilatație poststenotică	Frecvent	Rară
Progresie	Frecvent	Rareori
Ocluzie/tromboză arterială	În timp	Rară
Ateroscleroză generalizată	Frecvent	Mai puțin frecventă
Insuficiență renală	În timp	Rară
Intervenție chirurgicală sau angioplastie	Rezultate mediocre APTR puțin adecvată	Rezultate bune APTR adecvată

Evoluția și prognosticul HTRV aterosclerotice

SAAR evoluează de regulă lent, asemănător cu boala aterosclerotică în alte teritorii arteriale (coronare, carotide, artere ale membrelor inferioare), determinând manifestări clinice după mai mulți ani de evoluție. Evoluția stenozei se face spre agravare și apoi spre tromboză. Riscul de evolutivitate este mai important în cazul leziunilor severe, dar există și factori proprii de evoluție a plăcii de aterom, ca și factori genetici încă puțin cunoscuți. S-a constatat că aproximativ 15% dintre pacienții cu SAAR moderată progresează într-un an către SAAR semnificativă, iar dintre aceștia, 10% dezvoltă ocluzia completă (tromboză) a unei artere renale într-un interval de 2 ani.

Riscul de evenimente cardiovasculare este de patru ori mai mare la pacienții cu HTRV aterosclerotică comparativ cu populația generală. Asocierea NI crește suplimentar riscul cardiovascular. Asocierea unui infarct miocardic sau a insuficienței cardiace congestive reduce încă și mai dramatic durata medie de supraviețuire a acestor pacienți. Riscul de deces printr-un eveniment cardiovascular este de șase ori mai mare decât riscul de a ajunge la dializă.

17.9.2.4. Nefropatia ischemică

Definiție

Nefropatia ischemică (NI) este o formă de BCR secundară hipoperfuziei cronice a rinichilor, determinată cel mai adesea de o SAR bilaterală (sau unilaterală pe rinichi unic funcțional). Dacă SAR este unilaterală, va fi însoțită de afectare renală funcțională, cum ar fi nefroscleroza, în rinichiul contralateral.

Alte cauze ale NI sunt: *micro-embolismul renal cu cristale de colesterol* (și alte forme de atero-embolism) și mult mai rar, sindromul antifosfolipidic primar, neurofibromatoza și poliarterita nodoasă.

Epidemiologie

Prevalența NI este în continuă creștere datorită, pe de o parte, creșterii speranței de viață a populației, și pe de altă parte, extinderii folosirii unor proceduri diagnostice moderne, precum angiografia arterelor renale. NI este responsabilă de 5-20% din cazurile de BCR terminală la pacienții de peste 50 ani și peste 40% la pacienții de peste 75 ani.

Fiziopatologie

NI presupune SAAR critică (> 80%), bilaterală, sau unilaterală pe rinichi unic funcțional sau anatomic. Aceste stenoze pot induce insuficiență renală prin mai multe mecanisme:

- *hipoxia renală*, în special la nivelul medularei. (Uneori, circulația colaterală poate menține viabilitatea renală, fapt demonstrat de recuperarea funcției renale după revascularizarea unui rinichi cu ocluzie completă, veche, a arterei renale);
- *ischemia tubulară* secundară *vasoconstricției arteriolei eferente*, ca rezultat al activării compensatorii a SRAA. Această ischemie conduce la leziuni tubulo-interstițiale și fibroză;

- *inflamația post-ischemică.* Hipoperfuzia poate induce apoptoza celulelor epiteliale, eliberarea de citokine şi activarea fibrozei interstiţiale; *nefroangioscleroza hipertensivă* este consecința vasculară a HTA (la care contribuie şi alți factori, precum îmbătrânirea sau diabetul zaharat).

Diagnostic

- Prezența insuficienței renale la un pacient vârstnic, hipertensiv, cu factori de risc cardiovasculari, asociat cu una din următoarele situații este înalt sugestivă pentru NI:
  - alte localizări ale bolii ateromatoase (boală aterosclerotică coronariană sau boală vasculară periferică);
  - deteliorarea ratei de filtrare glomerulară (RFG) cu mai mult de 30% post administrare de IECA/ARA2. RFG este prezervată prin vasodilatația arteriolei aferente şi vasoconstricție pe arteriola eferentă. Un rol esențial îl joacă Ang II care determină vasoconstricție pe arteriola eferentă, menținând astfel RFG. Administrarea blocanților SRAA scade/blochează acțiunea Ang II şi scade RFG. Trebuie menționat că pacienții cu stenoza unilaterală şi cu rinichiul controlateral funcțional sau cei cu SAAR bilaterală veche, unde RFG nu mai este dependentă de Ang II, ci de retenția sodată nu dezvoltă IRA post administrare de IECA/ARA2;
  - asimetrie renală importantă (peste 1,5 mm) sau un rinichi mic unilateral (< 90 mm), în absența altei patologii renale;
  - episoade recurente de edem pulmonar acut.

Sedimentul urinar este sărac, cu puține celule şi cilindri; proteinuria este de regulă minimă sau chiar absentă; totuşi, s-au raportat cazuri rare de proteinurie de rang nefrotic, cel mai probabil secundar nivelelor crescute de Ang II; corecția stenozei scade nivelul de Ang II şi reduce proteinuria.

Suspiciunea clinică trebuie confirmată prin teste imagistice, care trebuie să evidențieze atât stenoza, cât şi funcționalitatea rinichiului. Testele imagistice folosite sunt aceleaşi ca si în cazul HTRV, cu câteva particularități. Ca test de screening se foloseste ultrasonografia. Astfel, la ecografia renală, o diferență de peste 1,5 cm între cei doi rinichi, în absența altei patologii renale, poate sugera boala reno-vasculară, dar sensibilitatea este redusă. La ecografia Doppler, un indice de rezistivitate de peste 0,8 în rinichiul stenozat indică afectare parenchimatoasă importantă; în aceste condiții funcția renală nu se va ameliora post revascularizare.

Pentru vizualizarea arterelor renale se preferă angiografia prin rezonanță magnetică, deoarece arteriografia renală convențională şi cea prin tomografie computerizată sunt asociate cu numeroase riscuri (ateroembolism sau nefropatie de contrast), în special la diabetici. Totuşi, administrarea de gadolinium la pacienții cu BCR severă se poate asocia cu fibroza sistemică nefrogenă. Ca urmare, se recomandă evitarea acestuia la pacienții cu Cl creatinină sub 30 ml/min, unde se preferă expunerea pacientului riscului de nefropatie de contrast (şi se efectuează profilaxia adecvată) decât expunerii la gadolinium.

Evoluția și prognosticul negropatiei ischemice

NI este o boală progresivă. Aproape o treime dintre pacienții cu NI și BCR moderată (RFG în jur de 40 ml/min) ajung în mai puțin de 5 ani la BCR terminală.

Deasemenea, *prezența NI sporește riscul cardiovascular* al pacienților. Rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu NI este cu aproape 25% mai mică decât a indivizilor de aceeași vârstă din populația generală. Dintre pacienții cu NI și BRC terminală inițiați în dializă cronică, aproape jumătate vor deceda în următorii doi ani. Asocierea unui infarct miocardic sau a insuficienței cardiace congestive reduce încă și mai dramatic durata medie de supraviețuire a acestor pacienți.

17.9.2.5. Tratamentul afecțiunilor renovasculare aterosclerotice (HTRV și NI)

În majoritatea cazurilor, abordarea tratamentului la un pacient cu boală reno-vasculară aterosclerotică constitue o balanță între managementul farmacologic al HTA și factorilor de risc cardiovascular, și decizia de a revascularia (prin angioplastie +/- stent sau chirurgical) sau nu. Nu există în acest moment un consens general în această privință. Figura 8 prezintă algoritmul de abordare a tratamentului la pacientul cu HTRV.

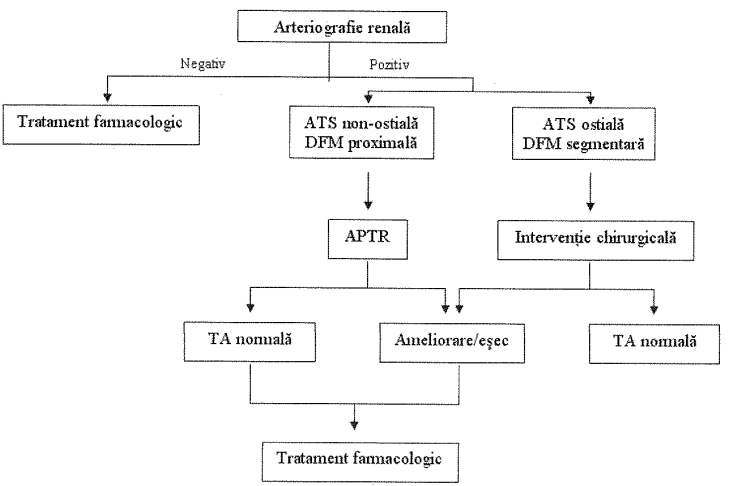


Figura 8. Abordarea tratamentului la pacienții cu HTRV (ATS=ateroscleroză; APTR=angioplastie renală transluminală percutanată).

Tratamentul medicamentos

Este recomandat la pacienții la care funcția renală rămâne stabilă timp de 6-12 luni și TA este controlată adecvat. Alte argumente pentru tratamentul medicamentos sunt: vârstă înaintată, speranță de viață limitată, comorbidități majore care fac revascularizarea prea riscantă, risc crescut de antecedente de ateroembolism, prezența concomitentă a unei afecțiuni parenchimatoase renale.

Include:

- Control tensional adecvat

Ischemia renală bilaterală determină activarea SRAA, retenţia sodată şi expansiunea volemică. Ca urmare, utilizarea agenţilor blocanţi ai SRAA - *IECA sau ARA2* oferă un control tensional superior celorlalte clase de antihipertensive. Utilizarea IECA/ARA2 se asociază cu riscul deteriorării hemodinamic mediate a funcţiei renale la aceşti pacienţi. Acest risc este minor (doar 5-10% dintre pacienţi dezvoltă o insuficienţă renală acută semnificativă care să necesite oprirea administrării medicamentului) şi tranzitoriu (la majoritatea pacienţilor funcţia renală se stabilizează sau chiar se ameliorează după 2 luni de tratament). Totuşi, după iniţierea sau creşterea posologiei IECA la pacienţii cu SAR, supravegherea creatininemiei şi a kaliemiei este obligatorie. La majoritatea pacienţilor (86-92%) cu SAR unilaterală utilizarea IECA/ARA2 permite controlul tensional adecvat (sub 140/90 mmHg). Astfel, mulţi pacienţi cu SAR unilaterală pot fi trataţi medicamentos, fără intervenţie pentru revascularizarea fluxului renal, o lungă perioadă de timp, uneori chiar toată viaţa.

Utilizarea pe o scară tot mai largă a IECA şi a ARA2 permite un tratament eficient şi al cazurilor subcritice de boală reno-vasculară, chiar şi în absenţa identificării acesteia. Mai important, pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi BCR moderată (creatininemia cuprinsă între 1,4 şi 2,3 mg/dl), dintre care mulţi au SAR, prezintă o ameliorare netă a supravieţuirii, în urma tratamentului cu IECA.

Antagoniştii canalelor de calciu ocupă un rol preferenţial în tratamentul SAR, întrucât nu alterează hemodinamica renală şi, din contra, cresc debitul sangvin renal. Pe de altă parte, blocanţii de calciu nu modifică testele de explorare a sistemului renină-angiotensină.

Betablocantele pot fi utilizate ca medicaţie antihipertensivă, scăzând nivelul activităţii reninei. Efectul asupra hemodinamicii renale este neutru, cu excepţia celor neselective care scad debitul sanguin renal, dar fără expresie clinică.

Alfablocantele şi *antihipertensivele centrale* pot fi utilizate fără probleme, dar sunt mai puţin eficace. *Diureticele* prin depleţia hidro-sodată pe care o antrenează pot determina uneori creşterea creatininei. Folosirea lor necesită o supraveghere atentă.

- Stoparea fumatului;
- Control glicemic adecvat la diabetici;
- Utilizarea *medicaţiei antiagregante plachetare* - considerată obligatorie în SAR şi nefropatia ischemică, deşi efectul asupra progresiei BCR nu a fost demonstrat cu certitudine;
- Având în vedere efectele cert favorabile ale *inhibitorilor HMG-CoA reductazei* (statine) asupra bolii coronariene, ca şi unele rezultate bune raportate în prevenirea progresiei bolilor renale cronice, se presupune că aceşti agenţi ar putea fi utili şi la pacienţii cu NI, deşi acest fapt nu a fost încă formal demonstrat.

Terapia de revascularizare renală

Terapia de revascularizare renală este recomandată (pe baza unui consens general, dar fără studii solide care să o susțină) la pacienții cu SAR semnificativă în următoarele situații:

- HTA dificil de controlat prin medicație, refractară, accelerată sau malignă;
- Deteliorarea rapidă a funcției renale sub tratamentul medicamentos al HTA;
- Insuficiență cardiacă congestivă la un pacient la care funcția ventriculului stâng este prezervată;
- Insuficiență renală indusă de tratamentul cu IECA la pacienți cu SAR semnificativă bilaterală;
- Episoade recurente de edem pulmonar acut sau angină instabilă – cea mai bine documentată indicație, însă pe baza studiilor retrospective;

Stenoza per se, chiar dacă este bilaterală, nu este o indicație de revascularizare.

Succesul revascularizației este definit, de regulă, ca reducerea creatininemiei cu >20% față de nivelul inițial, în timp ce creşterea acesteia cu >20% este considerată drept eşec, iar rezultatele intermediare sunt interpretate variabil (insucces sau, dimpotrivă, "stabilizarea" funcției renale).

La pacienții cu SAAR şi NI anumite criterii sunt *sugestive pentru succesul revascularizării*. Aceste criterii sunt:

- aspectul angiografic normal al arteriolelor post-stenotice;
- dimensiuni renale >9 cm;
- biopsie renală arătând o bună prezervare a glomerulilor şi a tubilor şi arterioscleroză minimă;
- indice de rezistivitate intrarenal <0,80 la eco-Doppler;
- insuficiență renală instalată brusc, recent.

Valorile creatininei de peste 3-4 mg% sunt de obicei asociate cu disfuncție renală severă; la aceşti pacienți nu se recomandă revascularizarea, mai ales dacă dimensiunile renale sunt mai mici de 8 cm.

- Ca si metodă de revascularizare, cel mai des folosită (peste 95% din cazuri) este ***angioplastia percutană transluminală (APTL);*** plasarea unei proteze endovasculare (stent) este standard. Majoritatea leziunilor ATS sunt localizate ostial şi multe sunt extinderi ale plăcilor aortice de ATS; restenozarea acestor leziuni este frecventă după angioplastia cu balon. Utilizarea stenturilor reduce riscul restenozării (14% versus 26-48% la 6 luni).

Neoproliferarea intimală secundară angioplastiei se însoțeşte de o incidență ridicată a restenozelor (10-40%). De aceea, post-APTL se indică administrarea de antiagregante plachetare (precum aspirina sau clopidogrelul), dar dozele cele mai eficace, combinația cea mai bună şi durata optimă a terapiei nu sunt clar stabilite. Utilizarea de stent-uri impregnate cu agenți anti-proliferativi (aum ar fi sirolimus) ar putea reduce riscul restenozării.

Intervenția comportă o serie de riscuri redutabile: hematom la locul de puncție, disecția arterei renale (1-3%), embolism colesterolic sistemic (1-8%), ocluzie de arteră renală, urmată de infarct renal şi insuficiență renală acută, uneori ireversibilă (1,5%).

*Numeroase studii prospective randomizate efectuate în ultimii ani **NU** au demonstrat ameliorarea controlului tensional, a funcției renale, a evenimentelor cardiovasculare sau a mortalității la pacienții supuși angioplastiei comparativ cu tratamentul medicamentos. Studiul STAR* (the Stent Placement and Blood Pressure and Lipid lowering for the Prevention of Progression of Renal Dysfunction Caused by Atherosclerotic Ostial Stenosis of the Renal Artery) este un studiu multicentric european incluzând 140 de pacienți cu SAAR peste 50%, cu valori tensionale stabile şi BCR (Cl creatinină între 15-80 ml/min); după 2 ani de monitorizare nu au existat diferențe semnificative (privind progresia BCR şi controlul tensional) între grupul pacienților trataţi medicamentos şi cei cu angioplastie. *Studiul ASTRAL* (the Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) a inclus 806 pacienți cu SAAR **fără indicații certe de revascularizare** şi BCR (creatinina în jur de 2 mg/dl) din 58 de centre din marea Britanie, Noua Zeelandă şi Australia, care au urmat fie tratament medicamentos şi angioplastie, fie doar tratament medicamentos. După 1 an de monitorizare, nu au existat diferențe semnificative statistic nici în ceea ce priveşte funcția renală, nici tensiunea arterială, între cele două grupuri. Într-o metaanaliză recentă (2011), incluzând 1208 pacienți cu SAR, revascularizarea a avut drept unic avantaj reducerea numărului de antihipertensive; funcția renală, evenimentele cardiovasculare si mortalitatea generală au fost identice în cele două grupuri.

Totuşi, angioplastia este utilă în stenozele bilaterale strânse (mai mult de 75%), cu HTA severă, necontrolată unde se constată post-intervenție reducerea tratamentului medicamentos (aproximativ 50% din cazuri); vindecarea este destul de rară (un caz din şapte). Deasemenea, post angioplastie, RFG se ameliorează la cel mult jumătate dintre pacienții cu deteriorarea bruscă, recentă, a funcției renale.

- ***Revascularizația chirurgicală.*** Procedeele chirurgicale cuprind: endarterectomia, pontajul aorto-renal şi pontajul extra-anatomic (din ramuri ale arterelor celiacă sau mezenterică). În comparație cu angioplastia, revascularizarea chirurgicală este de circa 10 ori mai costisitoare şi comportă riscuri imediate mai mari (hemoragii, infecții, infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale, atero-embolism, insuficiență renală acută, deces în 1-6% din cazuri). În plus, chirurgia nu şi-a demonstrat superioritatea din punctul de vedere al controlului TA şi al ameliorării funcției renale şi se asociază cu un risc mai mare de mortalitate, atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung. Pe plan mondial, rolul chirurgiei s-a redus dramatic odată cu îmbunătățirea tehnicilor de angioplastie. *Actualmente se consideră că revascularizarea chirurgicală renală ar trebui rezervată doar pacienților cu SAR la care se asociază anevrism de aortă cu indicație operatorie, leziuni stenotice renale complexe, inaccesibile angioplastiei sau în cazul eşecului angioplastiei.*

Revascularizarea unui rinichi cu artera renală complet obstruată poate fi tentată atunci când se presupune că rinichiul respectiv este încă funcțional (datorită unei circulații colaterale satisfăcătoare). Decizia poate fi luată în considerare, dacă unul sau mai multe dintre criteriile de mai jos sunt prezente:

- vizualizarea căilor urinare la urografia i.v. sau la faza tardivă a arteriografiei renale;

- rinichi cu axul lung > 8-9 cm;
- prezența de glomeruli intacți la examenul histologic renal.

17.9.2.6. Particularităţile displaziei fibromusculare (DFM)

DFM este o boală arterială cu etiologie necunoscută, non-inflamatorie, non-aterosclerotică, care afectază predominant arterele mari şi mijlocii, la femei de vârstă tânără, de rasă albă.

Patogeneza bolii este incertă; factorul genetic este cu siguranță implicat, deoarece au fost descrise cazuri familiale de DFM (10% din cazuri). Factorul hormonal ar putea fi implicat, având în vedere predominența bolii la femeile tinere, premenopauzal. Alți factori incriminați sunt: oxigenarea arterială inadecvată, fumatul sau deficitul de alfa1-antitripsină.

Teritoriile vasculare de elecție (în ordine descrescătoare a frecvenței) sunt: arterele renale, arterele carotide, şi mai rar arterele vertebrale, iliace sau coronare.

Din punct de vedere anatomo-patologic, în funcție de localizarea predominantă a displaziei în peretele arterial, se definesc trei tipuri de fibrodisplazie: intimală, medială (cea mai frecventă – în peste 60% din cazuri) şi periadventicială. În displazia mediei, zonele de stenoză alternează cu dilatații anevrismale (aspect de colier de perle la angiografie – vezi figura 9). Leziunile se pot complica cu disecția mediei sau cu anevrisme şi în aproximativ un sfert din cazuri leziunile pot fi bilaterale.

Manifestările clinice depind de segmentul arterial implicat. Cele mai frecvente sunt: hipertensiunea, accidentul ischemic tranzitor, ischemia cerebrală, anevrismele intracraniene saculare şi disecțiile arteriale.

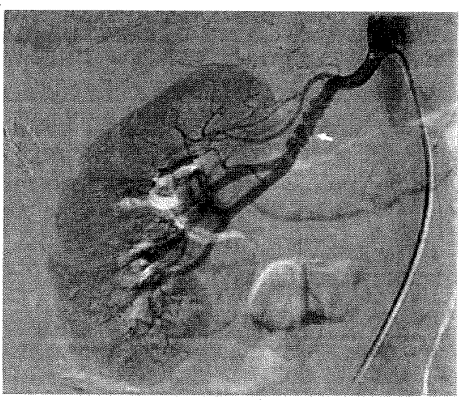


Figura 9. DFM de arteră renală dreaptă; aspect clasic de „mărgele pe o sfoară".

Screeningul pentru DFM include, în ordinea crescătoare a sensibilității, ultrasonografia, angiografia prin resonanță magnetică nucleară sau prin tomografie computerizată. "Standardul de aur" pentru diagnosticarea DFM îl reprezintă angiografia convențională, unde aspectul tipic este de „şirag de mărgele" cu

stenoze şi dilataţii succesive (vezi figura 9.).

DFM medială, cea mai frecventă, progresează rar spre ocluzia arterei renale şi nefropatie ischemică. Ca urmare terapia de revascularizare are ca scop la aceşti pacienţi ameliorarea/vindecarea HTA şi nu a funcţiei renale. În schimb, progresia DFM intimale şi periadventiciale se poate însoţi de deteriorarea funcţiei renale.

Opţiunile terapeutice includ, ca şi în cazul HTRV aterosclerotice, terapia medicamentoasă (vezi mai sus) sau revascularizarea renală prin APTL sau chirurgicală.

Terapia de revascularizare este indicată în următoarele situaţii:

- *HTRV cu debut recent, în special la tineri, unde probabilitatea co-existenţei bolii aterosclerotice este minimă;*
- *Pacienţii la care valorile tensionale nu sunt controlate în pofida terapiei medicamentoase optime;*
- *Pacienţi necomplianţi sau care nu tolerează terapia medicamentoasă;*
- *Pacienţii la care funcţia renală se deteriorează progresiv.*

Se preferă revascularizarea prin APTL, datorită eficienţei similare şi riscurilor mai reduse. Rezultatele post APTL sunt foarte bune, în special când stenoza este localizată pe un ram principal (vindecarea HTA în 40-55% din cazuri şi ameliorarea acesteia în aproape 85% din cazuri), net superioare revascularizării arterelor aterosclerotice. Rezultatul angioplastiei este evaluat prin prezenţa sau nu a unui gradient de presiune rezidual şi pe dispariţia stenozei pe arteriografie. Când există o stenoză reziduală de peste 30%, sau persistă un gradient de presiune medie de peste 5 mm Hg, rezultatul este considerat incomplet luându-se în discuţie plasarea unei endoproteze. Restenozarea post APTL plus stent apare în 10-20% din cazuri.

Tratamentul chirurgical este utilizat la pacienţii cu leziuni stenotice renale complexe, inaccesibile angioplastiei sau în cazul eşecului angioplastiei. Rata de succes este de peste 88%; hipertensiunea este vindecată în 33-63% din cazuri şi ameliorată în 24-57% din cazuri. Ameliorarea sau stabilizarea funcţiei renale apare în 92% din cazuri. Rate mai mici de succes s-au semnalat la pacienţii mai în vârstă, cu durată mai mare a HTA, şi cu probabilitate crescută de boală aterosclerotică concomitentă.

Monitorizarea pacienţilor postrevascularizare se recomandă a fi efectuată prin ecografie Doppler (vizualizează o eventuală restenoză sau scăderea dimensiunilor renale) la 6 luni post terapie si apoi anual sau în condiţiile deteriorării funcţiei renale sau a recurenţei tensiunii arteriale.

17.9.3. Hipertensiunea reno-parenchimatoasă

Hipertensiunea arterială reno-parenchimatoasă (HTRP) este HTA care apare în cursul evoluţiei bolilor parenchimului renal. Afecţiunile renale parenchimatoase sunt rareori cauza unei HTA, aproximativ 4-5% din pacienţii hipertensivi. Această etiologie este mai frecventă la copil.

Într-o primă etapă diagnosticul este suspectat în faţa unui istoric de infecţii urinare din copilărie, prezenţa anomaliilor sedimentului urinar: proteinurie, leucociturie, hematurie, prezenţa cilindrilor şi confirmat printr-o ecografie renală care poate

pune în evidență o asimetrie renală sau o anomalie unilaterală. În a doua etapă este necesară demonstrarea responsabilității patologiei renale unilaterale în sindromul hipertensiv. Diagnosticul se bazează pe explorarea SRAA: dozarea reninei active în sângele venos periferic care este crescută, dar mai ales prelevarea separată de renină din venele renale care va pune în evidență, în caz de responsabilitate a rinichiului afectat, un gradient de renină de peste 1,5 între cele două vene renale.

Etiologia este multifactorială:

- rinichi mic unilateral: hipoplazie segmentară, pielonefrită cronică, nefropatie de reflux, rinichi radic ;
- anomalii congenitale: agenezie renală unilaterală, rinichi ectopic sau ptozat;
- chist renal solitar;
- hidronefroză;
- traumatism renal: disecție de arteră renală, hematom perirenal, etc.;
- tuberculoza urinară;
- tumori renale: tumoră Wilms, reninoame, adenocarcinom, oncocitom.

Dacă responsabilitatea rinichiului patologic este confirmată prin creşterea secreției de renină, cu un gradient semnificativ, tratamentul trebuie să fie mai întâi medical, făcându-se apel la IECA. În caz de eşec al acestui tratament, sau în cazul unei eventuale pluralități, tratamentul va fi obligatoriu chirurgical, constând în nefrectomia rinichiului patologic, hipersecretor de renină.

17.9.4. Situaţii particulare

17.9.4.1. HTA din pielonefrita cronică. Nefropatia de reflux

PNC, cel mai frecvent bilaterală, este o cauză frecventă de boală secundară renală la bolnavii cu HTA (23%). Deoarece frecvent bolnavii au în antecedente infecții ale tractului urinar, multe dintre ele secundare refluxului vezico-ureteral, actualmente în literatura de specialitate se utilizează termenul de „nefropatie de reflux" (NR). Datele din literatură semnalează faptul că 27% din copiii cu HTA renală au nefropatie de reflux, iar la cei cu HTA severă procentele urcă până la 64%. *Kinkaid-Smith* afirma încă din 1983 că la 15-20% din bolnavii cu HTA malignă pot fi depistate caracteristicile radiologice şi clinice ale NR. Factorul patogenic major al HTA este ischemia renală, cu activarea consecutivă a SRAA; reninemia periferică este crescută sau normală, dar şi în acest din urmă caz indexul reninic al rinichiului bolnav este crescut. Mecanismul intim care conduce la reducerea presiunii de perfuzie intrarenală este variat şi nu pe deplin elucidat, invocându-se: spasmul arterial focal, trombozele capilare şi venulare, endarterita inflamatorie, cicatricile fibroase, iar la pacienții cu secreție similară de renină la nivelul ambilor rinichi, se invocă implicarea prostaglandinelor renale ca mecanism patogenic al HTA.

O situație particulară, atât patogenic dar mai ales terapeutic, este reprezentată la femeile tinere de posibilitatea asocierii modificărilor parenchimatoase induse de PNC cu cele atribuite unei stenoze displazice a arterei renale, ceea ce impune arteriografia renală selectivă.

Pentru cazurile clare de afectare unilaterală se obţin rezultate benefice după nefrectomie, cu condiţia selecţiei riguroase a cazurilor: subiecţi tineri, cu istoric scurt al HTA, cu hipertrofia compensatorie a rinichiului contralateral, fără afectarea calicelor, fără leziuni corticale şi al căror rinichi bolnav contribuie cu <25% din funcţia renală totală. Ca alternativă la nefrectomie, când leziunea este unilaterală şi rinichiul este mic, se poate realiza embolizarea arterei renale. Dacă RFG <70-80 ml/min şi leziunea este bilaterală, intervenţia chirurgicală este contraindicată, iar tratamentul este exclusiv igieno-dietetic şi medicamentos.

17.9.4.2. HTA din nefropatiile glomerulare cronice

Debutul HTA poate fi precoce, în nefropatiile glomerulare (NG) proliferative sau bolile ce asociază afectarea severă a vascularizaţiei intrarenale, în alte cazuri poate fi tardiv, o dată cu diminuarea RFG (vezi şi capitolul *„Nefropatii glomerulare"*). HTA din GN poststreptococică apare la 80% din pacienţi, este moderată şi are ca mecanism de producere reducerea RFG cu retenţie de sodiu şi apă. Nu este pe deplin elucidat necanismul HTA la bolnavii cu GNC care au RFG normală şi activitatea SRA de asemenea în limite normale. Se admit ca posibile: activarea reflexelor aferente renale care stimulează sistemul nervos simpatic, şi alterări ale agenţilor vasoactivi intrinseci renali.

17.9.4.3. HTA din boala polichistică renală autozomal dominantă a adultului (ADPKD)

Afecţiune ereditară, transmisă autosomal dominant, întotdeauna bilaterală, ADPKD transformă rinichii în conglomerate de chisturi localizate atât în corticală, cât şi în medulară (vezi şi capitolul *„Boli genetice renale"*). HTA apare variabil în 45% - 80% din cazuri, iar mecanismele patogenice sunt complexe şi variază cu stadiul evolutiv al bolii, respectiv cu mărimea şi numărul chisturilor, şi, implicit, cu cantitatea de ţesut renal funcţional restant:

- presiunea exercitată de chisturi asupra vascularizaţiei intrarenale şi ischemia consecutivă;
- gradul de afectare a excreţiei Na şi apei;
- afectarea secreţiei substanţelor vasodilatatoare.

Nivelul valorilor HTA şi controlul terapeutic al acesteia sunt factorii prognostici importanţi în încetinirea declinului funcţiei renale la pacienţii cu ADPKD. Sunt puţine date în literatură referitoare la comportamentul rinichiului acestor bolnavi la administrarea diverselor clase de antihipertensive. Ecder şi colab. (2000) au monitorizat, la două loturi de bolnavi cu ADPKD, urmăriţi timp de 5 ani şj trataţi cu amlodipină şi, respectiv, cu enalapril, următorii parametrii: TA, Clearance de creatinină, proteinuria. Rezultatele studiului au arătat o reducere similară a TA, un declin asemănător al Cl creatininei în ambele loturi, dar raportul albumină/ creatinină, rămas nemodificat la cei trataţi cu amlodipină, a scăzut semnificativ în primul an şi apoi s-a stabilizat la această valoare în grupul celor trataţi cu IECA.

17.9.4.4. HTA la pacienţii cu BCR terminală - hemodializaţi

Studiile în populaţia generală au demonstrat că tensiunea arterială diastolică (TAd) este un predictor mai important al bolii coronariene decât TA sistolică (TAs), la pacienţii tineri. La pacienţii vârstnici este valabil contrariul. În prezent, componenta sistolică şi pulsatilă (presiunea pulsului-PP) a TA reprezintă punctul-cheie în urmărirea pacienţilor dializaţi; în studiile retrospective tip cohortă, presiunea pulsului, care se corelează cu calcificările vasculare şi rigiditatea arterială, a fost identificată ca fiind cel mai important predictor al evenimentelor cardiovasculare. Pe de altă parte, s-a demonstrat o creştere a mortalităţii la pacienţii cu valori tensionale scăzute, care se asociază cu insuficienţă cardiacă severă.

La pacienţii hemodializaţi se constată modificări ciclice ale TA, în principal cauzate de variaţiile periodice ale stării de hidratare. Postdializă şi în cursul primei nopţi TA scade progresiv, însă apoi creşte rapid, ajungând la nivelul predialitic în dimineaţa următoare şi nu mai scade în cursul celei de-a doua nopţi. Reducerea postdialitică a TA este mai puţin marcată la pacienţii hipertensivi. Comparându-se nivelurile TA predialitice, postdialitice şi bazale (din zilele fără dializă), s-a constatat că atât TA predialitică, cât şi TA postdialitică se corelează cu TA bazală, deşi valorile diferă.

Patogeneza HTA în BRC stadiul final este multifactorială (vezi tabelul 10).

Tabelul 10. Factori implicaţi în patogeneza HTA din BCR terminală.

Excesul de sare şi apă
Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron
Activarea inadecvată a sistemului nervos simpatic şi a baroreceptorilor
Rolul substanţelor vasodepresoare derivate din endoteliu
Rolul substanţelor vasoconstrictoare derivate din endoteliu
Utilizarea eritropoietinei (EPO)
Rolul ionilor divalenţi şi al hormonului paratiroidian
Rolul peptidului natriuretic atrial
Modificări structurale arteriale
Hipertensiunea arterială pre-existentă
Altele
Anemia
Fistula arterio-venoasă
Funcţia tiroidiană

- creşterea volumului plasmatic, a volumului extracelular, a sodiului total şi a apei corporale totale. Un argument în plus îl constituie normalizarea TA la o proporţie semnificativă din pacienţilor uremici după iniţierea epurării extrarenale, care normalizează bilanţul hidrosalin. Nefrectomia subtotală, asociată cu o dietă bogată în sare antrenează, iniţial, o creştere a debitului cardiac şi a volemiei, cu rezistenţă periferică normală sau chiar scăzută, iar, ulterior, o creştere a rezistenţei periferice, responsabilă de menţinerea HTA.

Pe lângă efectul hipertensiv, supraîncărcarea cronică de volum este asociată cu creşterea vitezei undei de puls *(pulse wave velocity - PWV),* care reprezintă un indicator al rigidităţii arteriale, precum şi cu hipertrofia ventriculară stângă, puternic asociată cu morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară. Un rol important îl joacă *hiperactivitatea simpatică*, indusă de rinichii lezaţi, pe calea unor arcuri reflexe. Concentraţia plasmatică a catecolaminelor creşte odată cu progresia BCR şi contribuie la patogenia HTA prin mai multe mecanisme: 1) prin acţiune vasoconstrictorie directă; 2) prin creşterea debitului cardiac (acţiune inotrop şi batmotrop pozitivă); 3) prin stimularea secreţiei de renină. Un argument important în favoarea rolului SNS în geneza HTA din uremie constă în faptul că blocarea sa cu beta-blocantele, alfa-blocantele, sau clonidina, duce la scăderea rezistenţei vasculare periferice, fără modificarea SRA.

Alţi factori implicaţi în patogenia HTA la hemodializaţi sunt:

- *Endotelina-1 circulantă*, ale cărei niveluri sunt crescute la pacienţii cu BCR şi se corelează cu gradul HTA. Utilizarea blocanţilor receptorilor endotelinei vor contribui la clarificarea rolului acestei substanţe.
- *Vasopresina* (ADH). Hipersecreţia de vasopresină ar putea fi implicată în patogeneza HTA din IRC. Injectarea unui antagonist al receptorului V al ADH poate induce o scădere a TA la aceşti pacienţi.
- *Parathormonul* (PTH). Hiperparatiroidismul se asociază cu o creştere a tonusului vascular, prin favorizarea influxului de calciu în celulele musculare netede vasculare, creşte sensibilitatea muşchiului neted vascular la stimuli presori. PTH poate stimula direct secreţia de renină. În BCR s-a constatat, în unele studii, reducerea TA după paratiroidectomie, deşi rezultatele sunt discutabile, sau după administrarea de vitamina D sau analogi ai acesteia. Recent a fost finalizat un studiu care demonstrează efectele protective ale paricalcitolului asupra inflamaţiei din BCR, precum şi efectul antiproteinuric şi de scădere a valorilor TA la aceşti pacienţi.
- *Calciul.* Creşterea bruscă a nivelului plasmatic al calciului ionizat induce o creştere a TA, prin creşterea fie a rezistenţei vasculare periferice, fie a fracţiei de ejecţie ventriculare stângi şi a debitului cardiac. Hemodializa cu o soluţie bogată în calciu (1,75 mmol/l) induce o scădere semnificativă a complianţei arteriale, faţă de soluţia de dializă cu concentraţie redusă de calciu (1,25 mmol/l).
- *Scăderea activităţii sistemelor vasodepresoare*: kininele (kalidina şi bradikinina); prostaglandinele vasodilatatoare PGE_2; medullipina; peptidele natriuretice, în special peptidul natriuretic atrial (ANP), al cărui nivel circulant este crescut proporţional cu severitatea afectării renale, dar şi cu nivelul TA. Nivelul *ANP la pacienţii dializaţi este un indicator al afectării cardiace*: el se corelează direct cu masa ventriculară stângă, cu gradul disfuncţiei sistolice şi cu rata mortalităţii cardiovasculare.
- *Oxidul nitric* (NO). Acumularea unui inhibitor al NO-sintetazei - dimetilarginina asimetrică (ADMA) - ca urmare a reducerii excreţiei şi a catabolismului său renal, este un predictor puternic al incidenţei complicaţiilor cardiovasculare.

În plus, concentrația plasmatică a L-argininei, precursorul NO, este scăzută în BCR, iar perfuzia de L-arginină în exces a determinat scăderea TA la subiecții uremici. Reducerea sintezei NO, ca și hiperhomocisteinemia, se asociază cu scăderea vasodilatației endoteliu-dependente în BCR.

- *Tratamentul cu eritropoietină.* Tratamentul anemiei din BCR cu eritropoietină recombinantă umană (EPO) poate avea diverse efecte secundare, dintre care cel mai frecvent este HTA, raportată în 35-45% dintre cazuri. Această HTA apare mai adesea la foștii hipertensivi decât la normotensivi și mai ales la începutul tratamentului (în primele 3 luni), dispărând sau ameliorându-se apoi, pe parcurs. Riscul apariției HTA este corelat direct cu viteza de corectare a anemiei și invers cu nivelul inițial al hematocritului (Hct). În schimb, nu pare să depindă de doza de EPO administrată. HTA secundară tratamentului cu EPO poate deveni malignă, complicându-se cu convulsii.

Pentru simplificarea abordării clinice și mai ales terapeutice s-a conturat clasificarea HTA în două forme patogenice:

- *HTA "volum-dependentă" (hipervolemică),* prezentă la 80-85% dintre pacienții uremici hipertensivi, răspunde la terapia prin ultrafiltrare și apare ca o consecință a unui bilanț sodic și hidric pozitiv, un regim dietetic hipersodat cuplat cu incapacitatea rinichiului de a elimina sodiul și apa. În HTA volum-dependentă, ARP (normală sau scăzută) crește puțin sau deloc după depleția hidrosalină, iar TA poate fi normalizată prin dializă/ultrafiltrare.
- *HTA "cu rezistență periferică crescută" (normovolemică)* este prezentă la 15-20% dintre pacienții uremici hipertensivi, fiind caracterizată prin volumul extracelular normal. ARP, deja crescută bazal, crește și mai mult după depleția hidrosalină, iar hemodializa cu ultrafiltrare crescută nu corectează presiunea arterială, chiar când se ajunge la greutatea uscată; bolnavii cu acest tip de HTA prezintă frecvent, după primele 2 ore sau la sfârșitul ședinței de dializă, crize hipertensive, episoade de EPA sau accidente ischemice tranzitorii.

Tratament

Managementul HTA la pacienții dializați reprezintă o adevărată provocare și necesită cunoașterea amănunțită a proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale agenților folosiți.

17.9.4.5. HTA la pacienții cu dializă peritoneală (DP)

Prevalența HTA la pacienții cu DP este de 30-50%, mai mare decât în populația generală, dar mai redusă decât la cei cu HD, cel puțin în primii ani de tratament. Obiectivul „greutății uscate" este mai frecvent atins la pacienții cu DP, probabil datorită menținerii unei diureze reziduale mai abundente, ultrafiltrării mai lente, prin utilizarea concentrațiilor adecvate a soluțiilor de dextroză, sau epurării mai bune a unor factori umorali vasopresori. Există opinia, destul de răspândită, că pacienții cu HTA rebelă, la care hipervolemia nu poate fi controlată prin HD, pot

beneficia de comutarea pe DP, dar acest lucru rămâne încă discutabil. Există studii cu date contradictorii, ce au demonstrat un control mai bun al TA în HD decât în DP.

Prevalența HTA la pacienții cu DP crește după câțiva ani de la inițierea acestei terapii, posibil din cauza pierderii funcției renale reziduale şi a capacității de ultrafiltrare a peritoneului. Necesarul de medicamente antihipertensive crește în paralel cu scăderea Kt/V_{uree}, iar rata mortalității crește progresiv, începând cu al treilea an de DP.

Până la această oră nu există încă un consens privind valorile țintă ale TA la pacienții dializați peritoneal, dar se presupune că menținerea TA sub 140/90 mm Hg ar putea ameliora prognosticul cardiovascular. Ca şi în HD, în DP, tratamentul HTA se bazează, în primul rând, pe menținerea în limite normale a volumului extracelular, prin ultrafiltrare şi restricția aportului de apă şi sare, la care se adaugă, la nevoie, medicația antihipertensivă. Toate clasele de agenți antihipertensivi pot fi eficace, adesea fiind necesare doze mari şi asociații medicamentoase. Nu există dovezi care să susțină superioritatea unei clase asupra celorlalte, alegerea unui medicament antihipertensiv fiind o opțiune individuală, adaptată particularităților fiecărui pacient.

17.9.4.6. *HTA la pacienții cu transplant renal*

La pacienții cu transplant renal (TR), HTA are o prevalentă de 50-80%, după diferite studii, cauzele putând fi multiple: disfuncția cronică a grefei renale, terapia imunosupresoare, patologia rinichilor nativi, stenoza arterei renale sau HTA esențială. Mai nou, a fost raportată o incidență crescută a HTA la transplantații cu donatori cu moarte cerebrală, mai ales dacă dacă acesta avea antecedente heredo-colaterale de HTA.

Stenoza arterei grefonului renal este o complicație relativ frecventă după TR, raportată cu o incidență de până la 23%, care survine, de obicei, în primii doi ani post-TR. Apariția este, cel mai frecvent, determinată de tehnica chirurgicală, când stenoza apare la nivelul anastomozei, sau de lezarea arterei în timpul prelevării, prin clampare sau torsiune. Se manifestă, de regulă, prin HTA refractară şi deteriorarea funcției renale, în special după administrarea de IECA. Standardul de aur al metodelor de diagnostic rămâne angiografia renală selectivă, dar şi alte metode pot fi utile, ca: angio-RMN şi angio-CT (vezi mai sus).

Medicația imunosupresoare, în special inhibitorii de calcineurină, mai ales ciclosporina A (CsA), au un efect prohipertensiv demonstrat. Diverse studii au evidențiat HTA la peste 50% dintre pacienții tratați cu CsA, față de 33% la cei fără CsA. Efectul hipertensiv al CsA se explică prin: (1) acțiunea vasoconstrictoare, perturbarea funcției endoteliale şi reducerea sensibilității musculaturii netede vasculare la NO; (2) activarea sistemului nervos simpatic ; (3) activarea SRA; (4) inhibarea sintezei peptidelor natriuretice. Efectul vasoconstrictor al CsA este dependent de doză şi, ca atare, maxim în perioada precoce post-TR, când HTA este şi ea mai importantă. Tacrolimus are un efect prohipertensiv similar, dar mai slab. Un studiu efectuat la 5 ani post-transplant arăta faptul că 90% din pacienții tratați

cu CsA necesitau terapie anti HT, spre deosebire de 81% la cei tratați cu tacrolimus.

HTA este un puternic factor predictiv al *supraviețuirii grefei renale,* fapt demonstrat de un studiu pe aproape 30.000 de primitori de TR cadaveric. Riscul de rejet este de 3,4 ori mai mare la hipertensivi față de normotensivi. Studii mai mici, unicentrice, au evidențiat deasemenea o corelație semnificativă între HTA și complicațiile cardiovasculare, inclusiv HVS, cardiopatia ischemică, ateromatoza carotidiană și mortalitatea cardiovasculară.

După recomandările formulate de *National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease,* valorile-țintă ale TA pentru pacienții cu TR sunt probabil < 135/85 mm Hg pentru cei fără proteinurie și < 125/75 mm Hg pentru cei cu proteinurie. HTA necontrolată terapeutic este un factor major de progresie a bolii cardiovasculare, care este cea mai frecventă cauză de mortalitate tardivă post-transplant, dar poate duce și la disfuncția cronică de grefon, cu trecerea ulterioară în program de dializă. Diagnosticul HTA la acești pacienți impune: examenul de urină cu sediment urinar, proteinuria/24 ore, investigarea imagistică pentru excluderea obstrucției pre- sau postrenale, precum și biopsia renală pentru depistarea cauzei disfuncției de grefă.

Tratamentul cuprinde măsuri adecvate factorilor determinanți. Acestea includ: tratamentul corect al episoadelor de rejet acut, reducerea adecvată a corticosteroizilor și inhibitorilor de calcineurină (CsA, FK-506), revascularizarea stenozei arterei grefonului, nefrectomia rinichilor nativi, corecția hipervolemiei și a poliglobuliei, medicația antihipertensivă adecvată. Tratamentul igieno-dietetic include controlul greutății corporale, dieta hipo-sodată și exercițiul fizic regulat. Sunt utile reducerea sau oprirea corticoterapiei ori folosirea unor noi asociații de imunosupresoare care să permită scăderea dozelor de anticalcineurine sau corticoizi. Toate clasele de medicamente antihipertensive pot fi eficiente, dar preferate sunt blocantele canalelor de calciu, de tip dihidropiridinic – amlodipină, ce antagonizează efectul vasoconstrictor al CsA și cresc nivelul seric al acesteia, permițând utilizarea unor doze mai mici, dar pentru care totuși nu există studii pe termen lung în ceea ce privește efectul lor asupra conservării funcției grefonului renal. IECA sunt de elecție dacă există proteinurie, cu condiția excluderii unei stenoze a grefonului renal. Relativ recent, și ARA2 s-au dovedit eficienți în reducerea TA, precum și a proteinuriei, putând avea, ca și IECA, un rol important în prevenirea atât a complicațiilor cardiovasculare, cât și a progresiei nefropatiei cronice a grefonului. Totuși, atât pentru IECA, cât și pentru ARA2, utilizarea lor poate fi restricționată la pacienții transplantați anemici, hiperkaliemici, sau cu disfuncție cronică de grefon. Dată fiind hiperactivitatea simpatică la pacienții cu TR, blocantele adrenergice sunt și ele o alternativă rațională.

Stenoza arterei grefonului poate fi tratată conservator, farmacologic dacă funcția grefei nu este amenințată, adică stenoza nu este semnificativă (vezi mai sus). Controlul adecvat al HTA în perioada post- transplant poate reduce morbiditatea și ameliora prognosticul pe termen lung al grefonului renal.

17.10. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ MALIGNĂ

17.10.1. Definiţie

Hipertensiunea arterială malignă (HTAM) este un sindrom clinic caracterizat prin *creşterea marcată a TA*, asociată cu leziuni arteriolare acute (*arteriolită* sau *vasculopatie hipertensivă*), ce interesează în special rinichii, cordul şi sistemul nervos central.

Caracteristic şi esenţial pentru diagnosticul de HTAM este examenul fundului de ochi, care evidenţiază *neuroretinopatie hipertensivă* (stadiul III sau IV în clasificarea Keith-Wagener-Barker), cu hemoragii „în flacără", infarcte retiniene şi, uneori, edem papilar.

În absenţa tratamentului antihipertensiv eficace, evoluţia bolii este rapid progresivă către boală renală cronică terminală. Decesul poate surveni prin insuficienţă cardiacă acută, hemoragie cerebrală, encefalopatie hipertensivă sau complicaţii uremice.

17.10.2. Epidemiologie

HTAM poate apare la pacienţi anterior normotensivi sau cu HTA preexistentă. Vârsta medie de diagnostic este 40 de ani. Sexul masculin, rasa neagră, tabagismul şi HTA secundară reprezintă factori de risc.

17.10.3. Etiologie

Ca şi HTA „benignă", HTAM poate fi:

- *esenţială* (1% din totalul cazurilor cu HTA esenţială dezvoltă HTAM);
- *secundară* (de exemplu: sarcină, intoxicaţie cu cocaină, tratamente cu IMAO sau contraceptive orale, sevraj de alcool, beta-blocante sau alfa-stimulante, stenoza arterei renale, feocromocitom, hiperaldosteronism primar, hiper- şi hipotiroidie, coarctaţie de aortă etc.).

17.10.4. Patogeneză

Patogeneza HTAM (vezi figura 10) nu este bine cunoscută. Factorul cel mai important este creşterea severă şi adeseori bruscă a TA, ceea ce indică rolul esenţial al *stressului hemodinamic* asupra endoteliului vascular. Lezarea endoteliului determină *pierderea autoreglării* tonusului arteriolar şi *creşterea permeabilităţii* peretelui vascular.

În condiţii normale fluxul sangvin este menţinut constant atunci când TA creşte, datorită unei vasoconstricţii reactive. Dacă creşterea TA depăşeşte limita superioară a autoreglării (120 mm Hg la normotensivi sau 180 mm Hg la hipertensivi), se produce *vasodilataţie arteriolară*. Această vasodilataţie conduce la hiperperfuzie şi edem cerebral, care provoacă manifestările clinice ale *encefalopatiei hipertensive*.

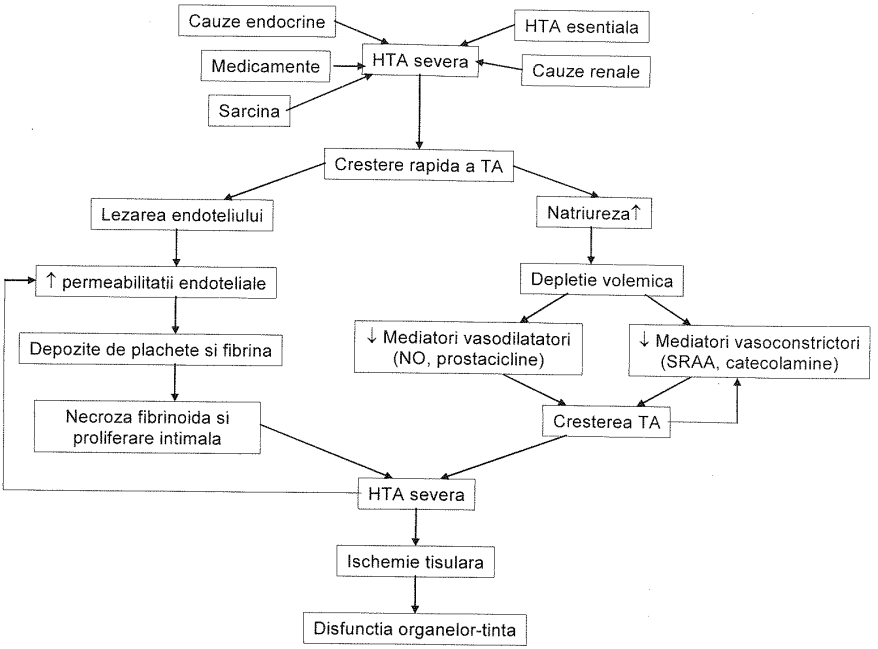


Figura 10. Patogeneza HTAM.

Creşterea permeabilităţii vasculare determină infiltrarea şi depozitarea proteinelor plasmatice şi a fibrinogenului în peretele vascular, cu activarea consecutivă a coagulării şi a proliferării celulare. Rezultă leziunea caracteristică HTAM – *necroza fibrinoidă* a arterelor mici şi a arteriolelor – care explică ischemia şi manifestările clinice specifice ale organelor-ţintă. Obstrucţia cu fibrină a microcirculaţiei induce adesea un sindrom de *microangiopatie trombotică*, cu *anemie hemolitică microangiopatică*. Creşterea producţiei locale de citokine şi factori de creştere stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare.

SRAA este puternic activat în HTAM, fie primar, fie secundar ischemiei renale. Ang II accentuează vasoconstricţia şi ischemia renală, închizând un cerc vicios. Depleţia volemică secundară natriurezei de presiune contribuie în plus la stimularea eliberării de renină şi la agravarea HTAM.

Alte anomalii endocrine, precum creşterea nivelelor serice ale vasopresinei, endotelinei, cortizolului şi catecolaminelor şi reducerea producţiei de prostacicline, au fost implicate în patogeneza HTAM, dar rolul lor rămâne încă neclar.

De asemenea, nu este clar de ce numai unii pacienţi cu HTA severă dezvoltă HTAM.

17.10.5. Anatomie patologică

Modificările morfopatologice renale caracteristice HTAM sunt *leziunile endoteliale şi arteriolare* şi *ischemia glomerulară.*

Macroscopic, rinichii sunt, de regulă, de dimensiuni normale. Se observă hemoragii corticale şi subcapsulare, iar medulara este hiperemică.

Microscopia optică relevă endarterită proliferativă a arterelor mici, microtrombi, proliferare mezangială focală şi, mai rar, crescents. Mai pot fi prezente, în grade variabile: duplicarea MBG, hipertrofia aparatului juxtaglomerular, hemoragii, inflamaţie şi fibroză interstiţială, atrofie tubulară şi necroză tubulară acută.

Leziuni similare de endarterită proliferativă şi necroze pot fi observate şi la nivelul altor organe: cord, creier, ficat, pancreas, intestin, glande suprarenale.

17.10.6. Manifestări clinice

Manifestările clinice ale HTAM reflectă afectarea organelor-ţintă.

TA este crescută variabil, cu valori ce depăşesc 150/100 mmHg, dar care pot ajunge chiar până la 290/180 mmHg. Un istoric de HTA cronică poate fi regăsit la mulţi, dar nu la toţi pacienţii.

- *Manifestările oculare* includ retinopatia, coroidopatia şi neuropatia optică. Alterarea vederii este simptomul ce determină prezentarea la medic în 35-60% din cazurile de HTAM. *Hemoragiile retiniene* apar precoce şi sunt rezultatul necrozei pereţilor capilari şi arteriolari. Lezarea endoteliului duce la infiltrarea şi depozitarea proteinelor plasmatice în retina posterioară, sub forma *exsudatelor dure*; la nivelul maculei, acestea pot forma un model radial, „steaua maculară". Petele cu aspect de „smocuri de vată" („corpii citoizi" sau aşa-zisele „exsudate moi") sunt de fapt *infarcte* ischemice ale fibrelor nervoase. Neuropatia optică survine tardiv. *Edemul papilar* denotă tumefierea discului optic şi se manifestă iniţial prin hiperemie, dispariţia pulsaţiilor venoase şi ştergerea marginilor discului. Cu un tratament corect al HTA, tulburările vizuale şi leziunile retiniene (inclusiv edemul papilar) pot fi complet reversibile.
- *Manifestările cardiace.* HTAM poate debuta prin complicaţii cardiace precum *insuficienţă cardiacă acută şi edem pulmonar acut, angină pectorală, infarct miocardic* sau, mai rar, *disecţie de aortă. Hipertrofia ventriculară stângă* se întâlneşte la 75% dintre pacienţi şi este iniţial concentrică, apoi excentrică.
- *Manifestările neurologice* reprezintă frecvent motivul prezentării la medic: *cefalee* (peste 60% din cazuri), *ameţeli* (28%), *atacuri ischemice tranzitorii şi accidente vasculare ischemice, hemoragii cerebrale şi subarahnoidiene. Encefalopatia hipertensivă*, rară în prezent, se manifestă prin cefalee, greaţă, vărsături, tulburări vizuale, obnubilare, convulsii, cecitate corticală şi, uneori, semne neurologice de focar. Este precipitată de creşterea bruscă şi rapidă a TA şi nu atât de valorile absolute ale TA, care nu sunt neapărat foarte ridicate (mai ales la pacienţii anterior normotensivi), iar retinopatia hipertensivă poate lipsi. Creşterea bruscă a TA determină pierderea autoreglării circulaţiei cerebrale,

urmată de vasodilatație și hiperperfuzie, cu depășirea barierei hemato-encefalice, extravazarea plasmei și edem cerebral focal. La pacienții cu HTA cronică, restabilirea autoreglării poate necesita un timp mai îndelungat și, din acest motiv, TA nu trebuie scăzută rapid, pentru a se evita ischemia cerebrală.

- *Manifestări renale și hidro-electrolitice.* Afectarea renală este frecventă, de severitate variabilă, și se manifestă cu *proteinurie moderată,* subnefrotică, *microhematurie* și grade variabile de *insuficiență renală.* O *alcaloză metabolică hipokaliemică* poate apare ca expresie a hiperaldosteronismului secundar depleției volemice. Activitatea reninei plasmatice și aldosteronemia sunt crescute la majoritatea pacienților.
- *Tulburări hematologice. Anemia hemolitică microangiopatică,* cu prezența de schizocite, trombocitopenie și creșterea PDF, se întâlnește frecvent. VSH este adesea crescută.

17.10.7. Diagnostic

O anamneză și o examinare clinică atente și câteva teste de laborator permit *identificarea pacienților cu HTAM* și a cazurilor cu urgențe hipertensive, ce necesită spitalizare în terapie intensivă și, eventual, monitorizare invazivă a TA. Evaluarea inițială trebuie să se concentreze pe decelarea *semnelor de afectare a organelor-țintă*: SNC, cord, rinichi, fund de ochi. Complicații acute cu risc vital, precum AVC, infarctul miocardic și disecția de aortă, trebuie imediat depistate.

Investigațiile inițiale trebuie să includă: hemoleucogramă completă, electroliți, uree, creatinină, examen de urină, radiografie toracică și ECG. Ecografia renală M, 2-D și Doppler poate fi utilă atunci când se suspectează SAR și pentru măsurarea dimensiunilor renale. Dacă există tulburări neurologice, o explorare CT sau RMN cerebrală este indicată pentru a exclude o leziune focală, dar în prezența insuficienței renale, folosirea substanțelor de contrast trebuie evitată. Este necesară, de asemenea, monitorizarea atentă a TA, a echilibrului hidro-electrolitic și a funcției renale.

Odată ce pacientul este stabilizat, trebuie realizate investigații pentru *diagnosticul etiologic* al HTAM, care este secundară la majoritatea pacienților de rasă albă și aproape la toți cei cu vârsta sub 30 de ani. Biopsia renală este indicată atunci când se suspectează o glomerulonefrită sau o vasculită, respectiv în prezența unui sindrom nefritic. Stenoza arterei renale trebuie exclusă la pacienții vârstnici, la cei cu asimetrie renală, cu sufluri abdominale sau cu alte semne de ateroscleroză sistemică. Cauze endocrine, precum feocromocitomul sau sindromul Conn, sunt rare, dar nu trebuie trecute cu vederea.

17.10.8. Prognostic

Prognosticul HTAM netratate este extrem de rezervat, cu o rată de supraviețuire la 1 an de numai 65% la pacienții cu retinopatie hipertensivă de gradul III și 21% la cei cu gradul IV. Cauzele de deces (în ordinea frecvenței) sunt: complicațiile uremiei, accidentele cerebrovasculare, insuficiența cardiacă, infarctul miocardic

acut şi disecţia de aortă. În ultimele decenii, terapia antihipertensivă din ce în ce mai eficace şi dializa au dus la scăderea dramatică a mortalităţii. Pe termen lung, factorii de risc cei mai importanţi de deces sunt: *rasa neagră, proteinuria, insuficienţa renală* şi *hipertrofia ventriculară stângă.*

17.10.9. Tratament

De regulă, *normalizarea rapidă a TA nu este necesară şi trebuie evitată*, deoarece poate precipita ischemia cerebrală sau coronariană, mai ales la pacienţii vârstnici şi la cei cu HTA cronică, la care capacitatea de autoreglare cerebrală este alterată. De asemenea, depleţia volemică şi/sau prezenţa unor afecţiuni cardiace sau cerebrovasculare cronice pot creşte riscul reacţiilor adverse la tratamentul antihipertensiv. De aceea, în HTAM necomplicată, TA nu trebuie scăzută cu mai mult de 20% sau până la aproximativ 160-170/100-110 mm Hg în primele 24 h. Diureticele trebuie evitate, cu excepţia edemului pulmonar acut sau a hiperhidratării asociate insuficienţei renale.

Alegerea agentului antihipertensiv depinde de prezenţa şi tipul complicaţiilor clinice asociate. Agenţii I.V. realizează un efect rapid, iar *administrarea în perfuzie continuă* (P.I.V.) este mai sigură, permiţând titrarea dozei şi, astfel, evitarea hipotensiunii arteriale. În cazul administrării I.V. continue, este recomandată monitorizarea invazivă a TA. După ce se obţine controlul TA, medicaţia I.V. trebuie înlocuită progresiv cu medicaţie P.O. Agenţii cu acţiune la nivelul SNC, precum clonidina şi metildopa, trebuie evitaţi la pacienţii cu encefalopatie hipretensivă, în vreme ce medicamentele cu acţiune vasodilatatoare directă, precum diazoxidul şi hidralazina, care cresc reflex tonusul simpatic, pot agrava ischemia miocardică şi disecţia de aortă.

Principalele medicamente utilizate în HTAM, ca şi în alte urgenţe hipertensive, sunt prezentate în tabelul 11.

Tabelul 11. Principalele medicamente utilizate în HTAM şi în alte urgenţe hipertensive.

Agent	Calea de adm.	Doza iniţială	Doza min.-max.	Durata de instalare a efectului	Durata de acţiune	Observaţii
Nitroprusiat	P.I.V.	0,5 µg/kg/min	0,5-10 µg/kg/min	1-2 min	2-3 min	Toxicitate tiocianat
Labetalol	I.V.	20 mg	20-80 mg repetat la 10-15 min	5 min	2-6 h	Se opreşte dacă nu se obţine răspuns după o doză totală de 300 mg
	P.I.V.	0,5 mg/min	0,5-2 mg/min	5-30 min	2-6 h	

	P.O.	200-400 mg	200-400 mg la fiecare 2-4 h (max. 2400 mg)	0,5-4 h	8-12 h	De evitat la cazurile cu contraindicații pentru beta-blocante
Nitroglicerina	P.I.V.	5-10 µg/min	5-100 µg/min	2-5 min	5-10 min	Folosirea îndelungată poate induce toleranță
Trimetaphan	P.I.V.	0,5 mg/min	0,5-5 mg/min	1-5 min	5-15 min	Disfuncție SN autonom
Hidralazina	I.V.	10 mg	5-20 mg la fiecare 20-30 min (max. 50 mg)	5-15 min	2-6 h	Tahicardie reflexă
Propranolol	I.V.	0,5-1 mg	0,5 mg la fiecare 5 min (max. 6 mg)	1-2 min	4-12 h	De evitat la cazurile cu contraindicații pentru beta-blocante
Fentolamina	P.I.V.	0,5-1 mg bolus I.V. sau 1 mg/min P.I.V.	1-5 mg/min	1-5 min	15-60 min	Tahicardie
Enalapril	I.V.	0,625-1,25 mg	1,25 mg la 6 h	10-60 min	2-6 h	Prudență în stenoza arterelor renale și deshidratări
Minoxidil	P.O.	2,5-5 mg	5 mg la fiecare 4 h (max. 20 mg)	0,5-4 h	8-24 h	Tahicardie reflexă

Bibliografie selectivă

- Adrogue H. J., Madias N. E.: Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829–840.
- Bergvall N., Iliadou A., Johansson S., et al: Genetic and shared environmental factors do not confound the association between birth weight and hypertension: A study among Swedish twins. *Circulation* 2007; 115:2931.

- Brantsma A. H., Bakker S. J. L., de Zeeuw D., de Jong P. E., Gansevoort RT for the PREVEND Study Group Urinary Albumin Excretion as a Predictor of the Development of Hypertension in the General Population *J Am Soc Nephrol* 17: 331-335, 2006.
- Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G. Y.: Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 139:7, 2010. Epub 2009 Jun 7.
- Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R., et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560.
- Cirillo M., Lanti M. P., Menotti A., Laurenzi M., Mancini M., Zanchetti A. et al. NG. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168:617–624.
- Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension. J Hypertens 2009; 27:702–706.
- Danilczyk U., Penninger J. M.: Angiotensin-Converting Enzyme II in the Heart and the *Kidney Circ. Res.* 2006;98;463-471.
- De Buyzere M., Clement D. L. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress Cardiovasc Dis* 2008; 50:238–263.
- Dorobantu M., Bădilă E., Ghiorghe S., Darabont R. O. et al. Total cardiovascular risk estimation in Romania. Data from the SEPHAR study *Rom J Intern Med.* 2008; 46(1):29-37.
- Duprez D. A.: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: A clinical review. *J Hypertens* 24:983, 2006.
- ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension: „2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension" *J of Hypertens* 2007, 25:1751–1762.
- Feig D. I., Soletsky B., Johnson R. J.: Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *JAMA* 300:924, 2008.
- Fowkes G. F., and the Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197–200.
- Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al: Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111:1121.
- Franklin S. S.: Hypertension in older people: Part 1. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2006; 8:444.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., Boysen G., Burell G., Cifkova Ret al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2):E1–E40.
- Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F., et al: Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension* 53:205, 2009.
- Harrison D. G., Guzik T. J., Goronzy J., Weyand C.: Is hypertension an immunologic disease? *Curr Cardiol Rep* 10:464, 2008.
- He F. J., Macgregor G. A.: A comprehensive review on salt and health and current

experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens* 2009; 23:363.
- He F. J., MacGregor G. A.: Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22:298.
- Hill J. A., Olson E. N., Ph.D. Cardiac Plasticity *N Engl J Med* 2008;358:1370-80.
- Ibsen H. Antihypertensive treatment and risk of cardiovascular complications: is the cure worse than the disease? *J Hypertens* 2009; 27:221–223.
- Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Brzozowska-Kiszka M., Styczkiewicz K., Loster M., et al. Aortic blood pressure and survival study group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51:848–855.
- Kaneshiro Y., Ichihara A., Sakoda M., Kurauchi-Mito A., Kinouchi K., Itoh H. Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage 1/2 patients treated with valsartan. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32:51–58.
- Kaplan N. M., Victor R.: Hypertension in the population at large. In: Kaplan N. M., Victor R. G., ed. Kaplan's Clinical Hypertension, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:1-19.
- Keller G., Zimmer G., Mall G., Ritz E., Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003 Jan 9;348(2):101-8.
- Kokkinos P., Manolis A., Pittaras A., et al: Exercise capacity and mortality in hypertensive men with and without additional risk factors. *Hypertension* 2009; 53:494.
- Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., et al: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373:1275, 2009.
- Laurent S., Briet M., Boutouyrie P. Large/small artery cross talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54:388– 392.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903.
- Luders S., Schrader J., Berger J., Unger T., Zidek W., Bohm M., et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008; 26:1487–1496.
- Lurbe E., Garcia-Vicent C., Torro I., et al First-year blood pressure increase steepest in low birthweight newborns. *J Hypert* 25(1):81-6 (2007).
- Mancia G., Bombelli M., Facchetti R., Madotto F., Corrao G., Quarti-Trevano F., et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J Hypertens* 2008; 26:1602–1611
- Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10.
- Mancia G., Guy de Backer, Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension - Journal of *Hypertension* 2007, 25:1105–1187.
- Mancia G. Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension. *EurHeart J*

Suppl 2009; 11:A3–A8.

- Mancia G., Stephane Laurent, Enrico Agabiti-Rosei, et al. - Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document *Journal of Hypertension* 2009, 27:2121–2158.
- Mark A. L.; Dietary therapy for obesity: An emperor with no clothes. *Hypertension* 51:1426, 2008.
- Newton-Cheh C., Johnson T., Gateva V., et al: Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet* 41:666, 2009.
- Nguyen G. Renin/prorenin receptors Kidney Int (2006) 69, 1503–1506.
- ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K. K., Pogue J., Dyal L., Copland I., Schumacher H., et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–1559.
- Rosendorff C., Black H. R., Cannon C. P., Gersh B. J., Gore J., Izzo J. L. Jr, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115:2761–2788.
- Sanchez R. A., Ayala M., Baglivo H., Velazquez C., Burlando G., Kohlmann O., et al Latin American Guidelines on Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:905–922.
- Schiffrin E. L.: Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension* 2006; 47:312
- Singh M., Mensah G. A., Bakris G., *Clinical Physiology of Hypertension Cardiol C* 28 (2010) 545–559.
- Staessen J. A., Thijis L., Fagard R., Celis H., Birkenha"ger W. H., Bulpitt C. J., e Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of imme versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertensi Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22:847–857.
- Stevens L. A., Schmid C. H., Greene T., et al: Factors other than glomerular filt on rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 75:652, 2009.
- Victor R. G.: Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis in „Braun d's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine", 9th ed. Saund *An Imprint of Elsevier* 2011.
- Wang K. L., Cheng H. M., Chuang S. Y., Spurgeon H. A., Ting C. T., Lakatta ., et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to targ gans and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27:461-467.
- Wang T. J., Evans J. C., Meigs J. B., Rifai N., et al Low-Grade Albuminur nd the Risks of Hypertension and Blood Pressure Progression *Circulation* 2005;111:13 376.
- Weber M. A., Black H., Bakris G., Krum H., Linas S., Weiss R., et al. lective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with atment-resistant hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled *Lancet* 2009; 374:1423-1431.
- Wolf-Maier K., Cooper R. S., Banegas J. R., Giampaoli S et al ertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Ca , and the United States. *JAMA*, May 14, 2003-Vol 289, No. 18.
- Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. When should antihypertensive dr eatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be low ? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923-934.

CAPITOLUL 18

INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ

18.1. DEFINIŢII

Insuficienţa renală acută este un sindrom cu etiologie şi severitate foarte variată care se defineşte prin reducerea rapidă (ore până la săptămâni) a ratei de filtrare glomerulare (RFG), fenomen ce duce la retenţie azotată (acumularea în sânge a produşilor de degradare ai metabolismului proteinelor). IRA poate afecta rinichi anterior indemni sau rinichi cu leziuni cronice preexistente (cu Boala Cronică de Rinichi – BCR).

Termenul de insuficienţă renală acută (IRA) nu defineşte corespunzător fenomenele complexe şi dinamice care au loc într-o afectare renală acută complexă. Din aceste motive termenul de IRA a fost înlocuit în literatura de specialitate cu „*Acute Kidney Injury*" (AKI) ceea ce în limba română ar putea fi asimilat cu „Leziune Acută a Rinichiului" (LAR). Acest termen cuprinde mult mai fidel totalitatea modificărilor care au loc în momentul agresiunii acute renale ramânând ca termenul IRA să fie rezervat numai stadiilor avansate de LAR.

Definiţia operaţională (clinică) a IRA (utilizată de medicul practician) se bazează pe creşterea retenţiei azotate şi/sau reducerea diurezei. Până relativ recent peste 35 de definiţii ale retenţiei azotate erau utilizate în practică, făcând aproape imposibilă compararea datelor de cercetare. Din 2002, în urma unei conferinte de consens, grupul ADQI (*Acute Dialysis Quality Improvement Initiative*) a propus o schemă de definiţie operativă a LAR (criteriile RIFLE – ***R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss, **E**nd stage kidney disease*).

Analiza datelor utilizate în vederea validării criteriilor RIFLE au scos în evidenţă faptul că o creştere minimală a creatininei serice (stadiul R) se însoţeşte de o creştere a mortalităţii pe termen scurt şi mediu. Rezultate similare au fost înregistrate şi pentru creşteri mai mici ale creatininei serice, doar de 0,3 mg/dl, astfel ca în 2006, criteriile RIFLE au fost simplificate şi în acelaşi timp, modificate, rezultând criteriile AKIN (*Acute Kidney Injury Network*).

Ghidul KDIGO pentru Acute Kidney Injury combină criteriile RIFLE şi AKIN, astfel încât, din 2011, definiţia LAR se găseşte în tabelul 1.

Trebuie menţionat faptul că şi în prezent, în limbajul clinic curent, utilizăm, în

vederea definirii modificărilor diurezei, unii termeni consacrați istoric: **diureza păstrată** >500 ml/zi, **oligurie** <500 ml/zi, **anurie** <100 ml/zi.

Orice definiție bazată pe creatinina serică şi /sau diureză are multe deficiențe. De cele mai multe ori nu cunoaştem valoarea inițială a creatininei serice şi suntem obligați să o evaluăm iar creatinina este influențată de masa musculară, vârstă, sex, etc. Pe de altă parte, creatinina începe să crească abia atunci când 50 % din glomeruli nu mai sunt funcționali, când funcția renală este deja sever compromisă. De aceea, în prezent sunt în cercetare o serie de biomarkeri renali care să identifice precoce leziunea renală, înaintea creşterii creatininei sau a scăderii diurezei.

Tabelul 1. Clasificarea/stadializarea LAR conform KDIGO 2011.

STADIUL	CRITERIUL CREATININEI SERICE	CRITERIUL DIUREZEI
1	Creşterea creatininei cu ≥ 0.3 mg/dl sau creşterea cu ≥ 1,5 – 1,9 x valoarea bazală a creatininei	Diureza < 0.5 ml/kg/h pentru 6 – 12 ore
2	Creşterea creatininei cu ≥ 2.0- 2.9 x valoarea bazală a creatininei	Diureza < 0.5 ml/kg/h ≥ 12 ore
3	Creşterea creatininei ≥ x 3 față de valoarea bazală a creatininei sau creatinina ≥ 4.0 mg/dl sau terapie de supleere renală *	< 0.3 ml/kg/h pt ≥ 24 ore sau anurie pt ≥ 12 ore
Pentru clasificare este necesar un singur criteriu (creatinina sau diureza), prevalând cel cu severitate mai mare *Pacientii care fac dializă vor fi încadrați în stadiul 3, indiferent de valorile creatininei/diurezei în care se află, dacă încep tratamentul de supleere renală		

18.2. EPIDEMIOLOGIE

LAR este un sindrom devastator, care creşte semnificativ numărul zilelor de spitalizare şi a cărui mortalitate este proporțională cu severitatea sa. Aproximativ 2 milioane de persoane decedează anual din cauza LAR, iar acest lucru nu s-a modificat semnificativ în ultimii ani pentru că, de fapt, nu există nici un tratament patogenic eficient. În plus, statistica USRDS din 2011 arată ca cei care dezvoltă LAR au o probabilitate de 57% de a necesita spitalizare în primul an după LAR față de 47% non-LAR, iar la cei care aveau şi BCR anterior LAR, procentul ajunge la 64 %.

Incidența LAR este în continuă creştere şi variază în funcție de provenienta pacientilor: 1% pentru cei din afara spitalului; între 4,9% în 1983 şi 7,2% în 2002 pentru cei spitalizați şi între 5 şi 30% pentru cei internați în secția de terapie intensivă.

Motivele creşterii LAR sunt multiple:

- *Stabilirea unor criterii uniforme de definiție, în care definiția LAR începe de la o creştere a creatininei serice de cel puțin 1,5 x valoarea bazală sau > 0,3 mg/dl.*

Rezultatele studiilor publicate după aplicarea criteriilor RIFLE sau AKIN arată o creştere a incidenței LAR. Astfel, incidența LAR în terapie intensivă poate ajunge până la 67,2%. Datele USRDS din 2011 arată de asemenea o creştere de peste 2 ori a cazurilor de LAR față de 2003, însă arată şi o tendință descrescătoare a LAR care necesită dializă. Mortalitatea intraspitalicească a fost de 13%, iar riscul la un an de a dezvolta BCR stadiul 5 care necesită dializă este de 4,5 ori mai mare (aproximativ 3 % din pacienți).

- *Creşterea speranței de viață a populației*, incidența LAR fiind mai mare la persoanele > 65 ani. Incidența creşte o dată cu vârsta, fiind semnificativ mai mare după 65 ani (61,5% în 2005 față de 49,9% în 1980). Mai multe studii (Pascual, Coca) arată că mortalitatea la vârstnicii cu LAR, după ajustarea în funcție de comorbidități, nu diferă semnificativ față de mortalitatea la cei mai tineri (efectul LAR *per se* diminuează la > 70 ani din cauza multiplelor comorbidități asociate).
- *Creşterea utilizării investigațiilor imagistice care folosesc substanțe de contrast iodate.* Nefropatia de contrast este una din cele mai frecvente cauze de LAR (mai ales la persoanele cu risc crescut: vârstnici, diabetici, hipertensivi, cu BCR). Nefropatia la substanță de contrast variază între 2% la pacienții fără factori de risc şi 14,5% la coronarieni. Nefropatia de contrast poate apare însa la 50-90% din cazuri dacă pacienții au factori de risc prezenți, în special BCR avansată (vezi mai jos).
- *Incidența crescândă a sepsisului,* mai ales în secțiile de terapie intensivă. În terapie intensivă, LAR este frecventă, până la 67,2% din cazuri (după aplicarea criteriilor AKIN), din care aproximativ 50% din cazuri se datorează sepsisului). Până în prezent nici un alt scor de severitate, fie general (SAPS II, SOFA), fie legat de afectarea renală acută (Mehta, Liano, Chertow, Paganini) nu a avut aplicabilitate în terapie intensivă la pacientii cu LAR. Dintre bolnavii cu LAR din terapia intensivă, 4-5% necesită tratament prin epurare extrarenală (TEER). Mortalitatea legată de LAR care necesită TEER poate ajunge până la 80% în terapie intensivă.
- *Infecțiile*, în general, rămân o cauză importantă:
  - Leptospira, cea mai răspândită zoonoză, chiar dacă în țările dezvoltate este rar raportată ca fiind cauza etiologică a LAR, în Romania poate fi întâlnită destul de frecvent (17,9% din cazuri); dintre aceştia, 20,7% au necesitat dializă (vezi mai jos).
  - Nefropatiile induse de Hantavirus (vezi mai jos), entitate cunoscută sub denumirea febră hemoragică cu sindrom renal, cu mortalitate între 0,1 % pentru cazurile uşoare, putând ajunge până la 15% în cazurile mai severe.
  - LAR este frecventă la pacienții infectați cu virusul HIV, cauza putând fi prerenală, infecțioasă sau nefrotoxică (medicația antiretrovirală). Infecția cu HIV a fost asociată atât cu creşterea incidenței LAR (de la 2,9% în 1995, la 6% în 2003), cât şi cu creşterea mortalității intraspitalicesti (26,6% la cei cu LAR, față de 4,5% la cei fără LAR). Această incidență crescută apare mai ales la pacienții imunodeprimați (CD4 < 200/mm^3), la cei care au infecție

concomitentă cu virusul hepatitic C şi la cei trataţi cu terapie antiretrovirală. De aceea, în prezent, ghidurile Societăţii Americane de Boli Infecţioase recomandă screening-ul obligatoriu al pacienţilor cu HIV pentru afectare renală.
- Malaria, prezentă mai ales în ţările tropicale, a ajuns din cauza migraţiei şi în ţările Europei şi ale Americii de Nord («malarie importată»): din 188 de pacienţi diagnosticaţi cu malarie, 50 prezentau LAR.

- Utilizarea fără aviz şi tot mai frecvent a *medicamentelor nefrotoxice* (de ex., antiinflamatoarele nesteroidiene) şi asocierea acestora cu alte medicamente care le amplifică efectul toxic (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei - IECA - sau blocanţii receptorilor de angiotensină – ARA2). Medicamentele nefrotoxice sunt mult mai des folosite, beneficiul acestora în tratamentul anumitor afecţiuni fiind de neînlocuit (antiretrovirale, antineoplazice, antibiotice, antiinflamatoare nesteroidiene, IECA/ARA2, etc.). Utilizarea lor poate duce la afectare renală, mai ales la pacienţii cu factori de risc (diabet zaharat, HTA, mielom multiplu, BCR, ciroză hepatică, etc.). În condiţii particulare orice medicament neajustat la funcţia renală poate avea potenţial nefrotoxic. În acest sens, într-un studiu efectuat de Taber în 2006 se arată că până la 22,5% din medicamentele folosite în terapie intensivă au potenţial nefrotoxic.
- *Abuzul de droguri (cocaină, heroină) sau consumul unor preparate naturiste toxice.* Expunerea la droguri şi substanţe toxice ingerate voluntar sau accidental reprezintă o cauză importantă de LAR, în creştere. Din păcate pacienţii, care sunt în marea lor majoritate tineri, vor avea risc ulterior de a dezvolta BCR. Abuzul de cocaină s-a însoţit de LAR în 33% cazuri, predominant prin rabdomioliză. Nu trebuie uitată intoxicaţia cu alcooli (metanol, etilenglicol) care, deşi nu are o incidenţă impresionantă, este grevată de o morbiditate şi o mortalitate extrem de mare datorată în principal prezentării tardive la medic.
- *Intervenţiile chirurgicale* sunt asociate cu o incidenţă variabilă a LAR în funcţie de tipul intervenţiei. În chirurgia cardiacă, între 5 şi 10% pot dezvolta LAR , iar în cea generală în jur de 1%. Incidenţa crescută a LAR apare însă în chirurgia de transplant: între 17 şi 95% în transplantul de ficat, 53,6% în cel de măduvă osoasă, 5 – 60% în cel de plămân şi 5 – 30% în cel de cord. Dintre acestea, au necesitat terapie de supleere renală: 5 – 35% în transplantul hepatic, 5 – 15% în cel de cord, 8 -10% în cel de plămân.
- *Prelungirea supravieţuirii la pacienţii cu neoplasme*, precum şi tratamentul chimioterapic agresiv reprezintă o altă cauză care contribuie în prezent la creşterea incidenţei LAR. Ea variază între 12 şi 49%, afectarea renală cuprinzând tot spectrul patogenic: LAR prerenală, intrinsecă (tubulo-interstiţială, vasculară sau glomerulară) sau obstructivă. Ceea ce este important de subliniat este că existenţa neoplasmului *per se* nu influenţează mortalitatea, în schimb severitatea disfuncţiei de organe şi deteriorarea funcţiei renale după internarea în terapie intensivă sunt factori de prognostic negativ.
- Epidemiologia pozitivă a BCR în lume, ştiut fiind faptul că persoanele cu BCR au risc crescut de a dezvolta LAR faţa de persoanele fără BCR.

18.3. CLASIFICARE

LAR se poate clasifica etiopatogenic după cum urmează:

18.3.1. LAR de cauză prerenală (Azotemie prerenală; IRA funcțională): 55-60% din LAR

18.3.2. LAR de cauză renală (Azotemie renală intrinsecă; IRA intrinsecă): - 35- 40% din LAR:

- prin mecanism ischemic şi toxic (necroză tubulară acută);
- prin afectarea vaselor mari;
- prin afectarea vaselor mici şi a glomerulilor;
- prin afectare tubulo-interstițială acută.

18.3.3. LAR de cauză postrenală (Azotemia postrenală, IRA obstructivă): <5% din LAR.

18.4. ETIOLOGIE

18.4.1. Leziune acută a rinichilor de cauză prerenală

LAR de cauză prerenală este determinată de reducerea RFG ca rezultat al unui răspuns renal fiziologic la hipoperfuzie. În această formă de LAR nu apar leziuni renale parenchimatoase, iar normalizarea perfuziei se însoțește de corectarea rapidă a retenției azotate.

Cele mai importante cauze ale hipoperfuziei renale pot fi sistematizate astfel:

18.4.1.1. Hipovolemie

- Hemoragii: posttraumatice, digestive, chirurgicale etc.;
- Pierderi gastrointestinale: diaree, vărsături, sonde nasogastrice etc.;
- Pierderi renale de lichide: abuz de diuretice, diureză osmotică (diabet zaharat) etc.;
- Pierderi prin tegumente şi mucoase: arsuri, hipertermie, transpirații profuze;
- Sechestrare de lichide în spațiul III: pancreatite, hipoalbuminemii, peritonite, etc.

18.4.1.2. Scăderea debitului cardiac

- Leziuni miocardice, pericardice, valvulare, ale sistemului excitoconductor;
- Embolie pulmonară, hipertensiune pulmonară, ventilație mecanică cu presiuni pozitive.

18.4.1.3. Vasodilatație sistemică

- Droguri: hipotensoare, anestezice, intoxicații cu droguri variate;

- Septicemii, insuficienţă hepatică, anafilaxie.

18.4.1.4. Vasoconstricţie renală: tratament cu noradrenalină, ergotamină, hipercalcemii, ciclosporină, etc.).

18.4.1.5. Creşterea vâscozităţii sanguine (mielom, macroglobulinemii, policitemie).

18.4.1.6. Interferarea mecanismelor de autoreglare renală în contextul unei hipoperfuzii preexistente (tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene şi/sau IEC în insuficienţa cardiacă, în stenoza bilaterală de arteră renală, în insuficienţa hepatică (ciroza), etc.

18.4.2. Leziunea acută a rinichilor de cauză renală intrinsecă

18.4.2.1. Leziunea acută intrinsecă a rinichilor prin mecanism ischemic şi/sau toxic – necroza tubulară acută (NTA)

NTA se defineşte ca o alterare a filtrării glomerulare (FG) secundară unui mecanism ischemic şi/sau toxic şi care se însoţeşte de alterare structurală renală. FG nu se normalizează imediat după refacerea perfuziei renale sau îndepărtarea toxicului.

- ***NTA ischemică*** este o consecinţă a ischemiei severe şi/sau persistente. Se consideră că severitatea ischemiei condiţionează gradul de severitate a LAR, ischemia uşoară şi medie ducând la LAR prerenală, iar ischemia severă la NTA ischemică. Din acest motiv LAR prerenală şi NTA ischemică au etiologie comună.
- ***NTA toxică.*** Rinichiul este organul prin care se elimină din organism un volum mic de lichid (condiţii de concentrare), cea mai mare parte a substanţelor toxice endogene şi exogene. O parte din aceste substanţe, într-un anumit context, pot dezvolta fenomene toxice. Principalele grupe de substanţe toxice asociate cu geneza NTA le amintim în cele ce urmează:

Toxine exogene

- Medicamente: antibiotice, antivirale: (aminoglicozide, aciclovir, amfotericină B, pentamidină, foscarnet), analgezice şi anti-inflamatoare nesteroidiene, anestezice (enfluran), chimioterapice şi imunosupresoare (cisplatin, ifosfamidă, ciclosporină, metotrexat), substanţe de contrast iodate;
- Solvenţi organici: etilenglicol, toluen, benzen, tetraclorură de carbon, tetraetilplumb, alcool metilic;
- Otrăvuri sintetice şi naturale: venin de şarpe, ciuperci toxice, paraquat;
- Toxine bacteriene;
- Substanţe de contrast;
- Imunoglobuline administrate intravenos.

Toxine endogene:

- Pigmenți;
- Hemoglobină – hemoliză indusă de: transfuzii incompatibile, malarie, venin de șarpe sau păianjeni, droguri, substanțe chimice, proteze valvulare, circulație extracorporeală, anemie hemolitică micro-angiopatică, etc.;
- Mioglobină – rabdomioliză cu mioglobinurie din: sindroame de strivire, electrocutări, hipo și hipertermie, delirium tremens, sindroame convulsive, boli infecțioase (influenza, legioneloză, mononucleoză, tetanos), polimiozite, dermatomiozite, hipofosfatemia, hipopotasemia, cetoacidoză, starile hiperosmolare, intoxicații (etilenglicol, cocaină, LSD, amfetamină, heroină, metadonă, toluen, veninuri de șerpi);
- Methemoglobină;
- Cristaloizi (depuși intrarenal): acid uric, calciu, oxalați;
- Produși de necroză tumorală (mielom, alte neoplazii).

18.4.2.2. Leziunea acută intrinsecă a rinichilor secundară bolilor vaselor mari renale

Obstrucția vaselor mari renale (artere sau vene), bilaterală sau unilaterală (pe rinichi unic funcțional), reprezintă o formă rară de IRA.

Cauze:

- Obstrucția de artere renale: tromboză, ateroembolism, anevrism disecant de aortă abdominală, boala Takayasu, traumatisme abdominale etc.;
- Obstrucția de vene renale: compresiuni, tromboze (mai ales în glomerulopatia membranoasă forma nefrotică).

18.4.2.3. Leziunea acută intrinsecă a rinichilor secundară afectării vaselor mici sau glomerulilor

Insuficiența renală acută poate reprezenta o modalitate de debut (cu evoluție ulterioară benignă sau malignă) a unor boli care afectează vasele mici sau glomerulii. Aceste afecțiuni ar putea fi grupate după cum urmează:

- Glomerulonefrite sau vasculite
  - *cu anticorpi anti MBG*: glomerulonefrita rapid progresivă, sindrom Goodpasture;
  - *cu ANCA* (anticorpi anti citoplasmă a neutrofilelor): granulomatoza Wegener; poliangeita microscopică, poliarterita nodoasă, unele forme de GNRP;
  - *prin complexe imune:* GN mezangiocapilară, nefropatia lupică; crioglobulinemii; GNA poststreptococică; GNA infecțioase difuze; endocardită bacteriană;
  - *forme colabante;*
  - *altele* (fără *ANCA*: *anti MBG sau hipocomplementemie*);
  - nefropatia cu IgA, purpura Henoch-Schönlein, nefrita de iradiere.
- Sindroame de hipervâscozitate sanguină*:* policitemia vera, mielomul multiplu, macroglobulinemia Waldenström;
- Sindromul hemolitic și uremic sau purpura trombotică trombocitopenică primară sau secundară din infecții (HIV, hepatita A, enterovirusuri, *E.coli* O157:H7, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*), radioterapie, cancere diseminate,

chimioterapie, inhibitori de calcineurină, contraceptive orale, ticlopidină, clopidogrel, LES, Sjögren, etc.;
- Preeclampsia;
- Hipertensiunea malignă;
- Altele: boala ateroembolică, cocaină, amfotericină B.

18.4.2.4. Leziune acută intrinsecă a rinichilor prin nefrite tubulo-interstiţiale acute (vezi şi capitolul *„Nefropatii tubulo-intestiţiale"*).
Cele mai frecvente cauze de nefrită tubulointerstiţială acută (NTIA) sunt reprezentate de:
- NTIA infecţioase: bacteriene (pielonefrita acută, leptospiroza, legioneloza, febra tifoidă, scarlatina), virale (citomegalovirus, hantavirus, mononucleoza, febra Munţilor Stâncoşi), candidoza, toxoplasmoza, etc.;
- NTIA imun-alergice medicamentoase: betalactamine (peniciline, cefalosporine), sulfamide, rifampicină, etambutol, chinolone, AINS, diuretice (tiazidice, bumetanid, furosemid, clortalidonă), alte droguri (alfametildopa, allopurinol, blocanţi de receptor H2, blocanţi de pompă K/H, carbamazepină, fenobarbital) etc.;
- NTIA din cursul neoplaziilor (limfoame, leucemii, mielom), al sarcoidozei, LES;
- NTIA de etiologie neprecizată.

18.4.3. LAR de cauză postrenală

Azotemia postrenală apare în acele situaţii în care există un obstacol ce împiedică eliminarea urinii, obstacol situat pe căile urinare:
- Obstrucţii ureterale intraluminale (calculi, cheaguri, tumori etc.), intramurale (edem postoperator, fibroze induse de BK etc.), extraureterale (tumori, fibroză retroperitoneală, ligatură iatrogenă, etc.);
- Obstrucţii de col vezical – tumori, calculi, infecţii, ganglioplegice, antidepresive triciclice, adenom periuretral;
- Obstrucţii uretrale tumori, stricturi, fimoză.

18.5. FIZIOPATOLOGIE

18.5.1. Fiziopatologia leziunii acute a rinichilor de cauză prerenală

Termenul „prerenal" asociat LAR scoate în evidenţă faptul că scăderea FG şi creşterea retenţiei azotate nu au la bază leziuni renale (glomerulare şi/sau tubulointerstiţiale).

„Hipovolemia adevărată" sau „scăderea efectivă a volumului circulant" (insuficienţă cardiacă sau vasodilataţia sistemică) declanşează mecanisme adaptative care au drept scop menţinerea debitului sanguin în organele vitale, reducerea pierderilor de lichide şi refacerea volemiei. La nivel de organism,

adaptarea presupune pe de o parte vasoconstricţie periferică în teritoriul splanhnic şi musculo-scheletal mediată de sistemul nervos simpatic, activarea SRAA şi, pe de altă parte, stimularea senzaţiei de sete şi a apetitului pentru sare prin intermediul creşterii sintezei de arginin-vasopresină (hormon antidiuretic). Rinichiul răspunde la hipoperfuzie prin autoreglarea fluxului sanguin renal (FSR). Într-o primă fază, sub influenţa excesului de angiotensină II creşte sinteza de prostaglangina I_2 (PGI_2) şi oxid nitric, fenomen ce induce vasodilataţie de arteriolă aferentă, pentru ca ulterior excesul de Ang II să inducă vasoconstricţie de arteriola eferentă. Presiunea hidrostatică intraglomerulară este astfel menţinută constantă.

Dacă TA sistemică medie scade sub 80 mmHg, aceste mecanisme sunt depăşite şi presiunea intraglomerulară se prăbuşeşte. În acelaşi timp excesul de aldosteron (secundar activării sistemului RAA) creşte reabsorbţia tubulară distală de Na şi apă. Aceste fenomene duc la reducerea FG, scăderea diurezei (implicit a pierderilor de lichide).

Întrucât bolnavii nu prezintă leziuni tubulare, densitatea urinară se menţine ridicată (> 1018), eliminările de Na se menţin scăzute (scade excreţia fracţionată de Na – FeNa%), creşte ureea şi creatinina serică, dar raportul Cr_u/Cr_p rămâne mare. Indicele de insuficienţă renală (IIR) se menţine <1. Reechilibrarea hidro-elecrolitică cu refacerea volemiei se însoţeşte de reducerea rapidă a retenţiei azotate şi de reluarea diurezei. Redăm mai jos formulele de calcul ale indicatorilor amintiţi.

$$FeNa\% = [(Na_U \times Cr_P) / (Na_P \times Cr_U)] \times 100$$
$$IIR = (Na_U \times Cr_P) : Cr_U$$

Cr = creatinina; Na = sodiu; U = urină; P = plasmă;

La bolnavii cu hipoperfuzie renală (stenoză de arteră renală, insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic cu hipoalbuminemie, ciroză hepatică), filtrarea glomerulară este menţinută în limite acceptabile datorită unui echilibru între factorii vasoconstrictori reprezentaţi mai ales de Ang II şi factorii vasodilatatori (ai arteriolelor aferentă şi eferentă) reprezentaţi de prostaglandine şi oxid nitric. La unii din aceşti bolnavi IECA sau ARA2 determină vasodilataţie, mai ales la nivelul arteriolei eferente, unde numărul de receptori de angiotensină este semnificativ mai mare pe unitatea de suprafaţă a fibrei musculare netede comparativ cu arteriola aferentă. Vasodilataţia eferentă prăbuşeşte presiunea de filtrare glomerulară şi poate genera LAR. La aceeaşi categorie de bolnavi, vasoconstricţia aferentă prin inhibarea sintezei de eicosanoizi dilatatori de către AINS poate să prăbuşească presiunea intraglomerulară şi filtrarea.

O mare parte a substanţelor nefrotoxice endogene şi exogene, în afara mecanismului toxic propriu-zis, dezvoltă şi efecte vasoconstrictoare renale, astfel că mecanismul de geneză al IRA în aceste situaţii este de cele mai multe ori mixt, toxic şi ischemic.

18.5.2. Fiziopatologia leziunii acute a rinichilor de cauză intrinsecă

18.5.2.1. Fiziopatologia NTA

Se defineşte ca o reducere acută a funcţiei renale datorată leziunilor tubulare induse de ischemie şi/sau de substanţe toxice.

- *NTA toxice:* În cursul NTA toxice se descriu de cele mai multe ori mecanisme lezionale multiple şi frecvent mixte:
  - vasoconstricţie intrarenală şi hipoperfuzie ce pot fi induse de substanţe de contrast iodate, ciclosporină (mediate de endotelina 1), hipercalcemie;
  - efecte toxice celulare directe: aminoglicozidele, aciclovirul, foscarnetul, cisplatina;
  - mecanisme mixte: vasoconstricţie şi efect toxic tubular: amfotericina B, substanţe toxice endogene;
  - alte mecanisme lezionale: obstrucţie tubulară şi retrodifuzia filtratului glomerular: substanţe de contrast iodate etc.

Localizarea leziunilor renale induse de substanţele nefrotoxice este dependentă de mecanismele lezionale care induc NTA. Aceste leziuni pot fi produse pe de o parte la nivelul zonelor de maximă concentraţie a toxicului, în medulara profundă, sau la nivelul celulelor tubulare unde aceste substanţe se elimină activ. Nefrotoxicele vasoactive vor induce leziuni de tip ischemic. Potenţialul nefrotoxic al multor substanţe este amplificat de factori predispozanţi, reprezentaţi de: ischemia renală preexistentă, septicemii, boli renale preexistente. Evident că efectul nefrotoxic al substanţelor este dependent de concentraţia toxicului, durata de expunere la toxic şi prezenţa factorilor predispozanţi.

- *NTA ischemice* reprezintă cele mai frecvente forme de LAR intrinsecă.

De regulă hipoperfuzia uşoară şi medie induce prin reacţii sistemice şi renale o reducere reversibilă a ratei filtrării glomerulare şi LAR prerenală. Ameliorarea perfuziei renale duce la normalizarea funcţiei şi reducerea retenţiei azotate.

Hipoperfuziile severe şi persistente pot induce NTA. În mod normal 20-25% din debitul cardiac trece prin rinichi. Acest debit este neuniform repartizat intrarenal între corticală şi medulara renală astfel încât corticala primeşte 4,2 ml/min/g din fluxul sanguin renal (realizând un PO_2 de 50 mmHg) pe când medulara externă primeşte 1,9 ml/min/g (realizând un PO_2 de 10-20 mmHg). Tubii, postglomerular, sunt vascularizaţi de vasa recta care continuă arteriola eferentă. Pentru ca mecanismul de concentrare în contracurent să funcţioneze, curgerea sângelui în vasa recta este lentă. Din acest motiv medulara externă este foarte sensibilă la hipoperfuzie (în medulara externă se gasesc şi zonele tubulare în care apar leziunile tubulare din NTA – porţiunea S3 din TCP şi porţiunea largă din ramura ascendentă a ansei Henle). Reducerea perfuziei medularei externe din cauza reducerii FSR se va însoţi de ischemie tisulară care va duce la depleţie energetică celulară.

Depleţia energetică duce la modificări de citoschelet cu disocierea complexului Na/K ATPază – spectrină din zonele bazolaterale ale epiteliului tubular spre zonele apicale şi inversarea polarităţii celulare. Consecinţele directe ale acestui fenomen sunt reprezentate de desprinderea celulelor epiteliale de pe membrana bazală

tubulară şi aglutinarea în lumenul tubular (obstrucţie tubulară), retrodifuzie a lichidului tubular în interstiţiu şi scăderea reabsorbţiei de Na. Scăderea reabsorbţiei proximale de Na activează reacţia de feed-back tubuloglomerular cu vasoconstricţie de arteriolă aferentă şi reducerea filtrării glomerulare. La reducerea filtrării contribuie semnificativ şi obstrucţia tubulară şi retrodifuzia lichidului tubular.

Depleţia energetică se însoţeşte şi de creşterea concentraţiei intracelulare a Ca^{++} liber, care în general precede moartea celulară, şi prin activarea fosfolipazelor (mai ales A2) şi încărcarea celulară cu acizi graşi liberi care decuplează fosforilarea oxidativă, împiedică refacerea rezervelor celulare energetice şi favorizează apariţia de radicali liberi de oxigen. Pe de altă parte are loc o activare a cistein proteinazelor, cu implicaţii multiple: calpaina creşte mobilitatea epitelială iar caspazele, pe de o parte activează sinteza de citokine proinflamatorii (IL18, IL1, IL2, TNF alfa) promovând astfel infiltrarea cu monocito-macrofage, iar pe de altă parte activează apoptoza. Astfel disfuncţiile celulare subletale progresează spre leziuni celulare letale (necroză şi apoptoză).

Modificările celulare epiteliale şi ale endoteliului vascular induc eliberarea de factori vasoconstrictori (adenozină, endotelină) şi reduc eliberarea de NO, ceea ce va avea ca rezultat vasoconstricţie postischemică (mai ales a zonei medulare externe), congestie medulară, şi va accentua disfuncţia tubulară.

Din cauza leziunilor tubulare rinichiul îşi pierde capacitatea de concentrare, astfel că densitatea urinară scade la 1010 şi îşi pierde capacitatea de economisire a Na (Fe Na >1% şi Na urinar > 20mEq/l, iar IIR devine >1).

Severitatea şi durata ischemiei condiţionează severitatea NTA şi a leziunilor tubulare. În funcţie de aceste criterii, se pot decela mai multe forme de NTA:

- NTA cu diureză păstrată: diureză mai mare de 400 ml/zi, uree, creatinină crescute, reversibilitate 1-3 săptămâni;
- NTA oligurică: diureză între 400-100 ml/24h, FeNa mai mare de 1%, retenţie azotată severă, reversibilitate posibilă 2-3 săptămâni;
- NTA cu necroză corticală parţială sau totală: diureză mai mică de 100 ml/24 h, filtrat glomerular = 0, retenţie azotată prelungită şi severă, reversibilitate improbabilă sau imposibilă.

La vârstnici a fost descris un „sindrom intermediar": FeNa scăzut; diureză diminuată, IIR variabil, uree şi creatinină crescute, osmolaritate urinară 500-300 mOsm/l, Na-urie scăzută, densitate urinară scăzută. Corectarea ischemiei permite reversibilitatea în 3-7 zile.

Din punct de vedere morfopatologic, rinichii în cursul NTA sunt măriţi de volum şi prezintă greutate crescută.

Modificarile histologice din NTA au fost sintetizate după cum urmează:

- edem şi inflamaţie interstiţială - care explică rinichii măriţi în volum;
- acumulări de leucocite în vasa recta;
- necroze ale celulelor tubulare în TCP (pars recta) şi partea ascendentă a ansei Henle;
- regenerări celulare;
- dilataţii ale spaţiilor Bowman;

- pierderea marginii „în perie" a celulelor TCP;
- rupturi ale membranei bazale tubulare;
- prezența de obstrucții tubulare prin cilindrii formați din hematii, proteina Tamm-Horsfall, detritusuri celulare.

În faza de recuperare, toate leziunile sunt prezente, cu excepția modificării marginii în perie a celulelor şi necrozelor celulare. Apar celule tubulare cu citoplasma bazofilă şi nuclei mari hipercromatici.

La aceste modificări tubulare se adaugă şi modificări glomerulare (mai puțin accentuate): scăderea numărului fenestrațiilor endoteliale glomerulare, alterări ale proceselor podocitare.

La acest capitol trebuie totuşi mentionat faptul că evaluarea morfopatologică post mortem a bolnavilor cu sepsis şi NTA a scos în evidență rinichi fără leziuni la peste 90% din cazuri. În acest context se pune problema dacă bolnavii cu sepsis şi NTA care supraviețuiesc dezvoltă leziuni tubulare decelabile la PBR.

NTA poate determina afectare sistemică, generând o patologie ce implică mai multe organe şi care creşte riscul de deces. La nivel pulmonar creşte permeabilitatea pentru apă şi sare şi poate induce edem pulmonar acut (creşte riscul de deces de la 50 la 80%). Bolnavii cu NTA dezvoltă leucocitoză independent de etiologia NTA. Fenomenul pare să fie indus de creşterea sintezei de G-CSF (factorul de stimulare al creşterii coloniilor de granulocite) la nivelul celulelor tubulare. Creşterea sintezei de IL6 la nivel renal generează efecte proinflamatorii locale dar poate genera şi efecte antiinflamatoare la distanță cu amplificarea sintezei hepatice de IL10. Pe modele experimentale a fost demonstrat un efect de amplificare a apoptozei la nivel cardiac.

18.5.2.2. Fiziopatologia LAR intrinsecă a rinichilor secundară afectării vaselor mici sau glomerulilor

Aproximativ 5% din glomerulonefritele spitalizate se complică cu LAR oligurice. Aproape orice formă de glomerulonefrită acută sau cronică poate dezvolta LAR, dar cele mai frecvente forme de nefropatii glomerulare ce pot genera LAR au fost enumerate anterior. Mecanismele care duc la scăderea filtrării glomerulare în cursul glomerulonefritelor pot fi multiple:

- LAR ca un rezultat al unui eveniment hemodinamic în cursul evoluției unei GN (HTA, insuficiență cardiacă, tromboembolism, hipoosmolaritate plasmatică);
- LAR ca o consecință a unei NTIA indusă de factori exogeni (medicamente, reacții alergice, etc.);
- LAR indusă de proliferarea extracapilară din cursul evoluției unei GN rapid progresive;
- LAR indusă de acutizări ale GN (manifestată prin sindrom nefritic sau sindrom nefrotic).

18.5.2.3. LAR intrinsecă a rinichilor prin nefrite tubulo-interstiţiale acute (NTIA)

Mecanismele care reduc FG din cursul nefropatiilor tubulo-interstiţiale sunt de

asemenea variate: infiltrare interstițială cu polimorfonucleare, edem interstițial (în cursul NTIA infecțioase), mecanisme imune (în NTIA la betalactamine sau rifampicina) etc.

18.6. DIAGNOSTICUL LEZIUNII ACUTE A RINICHILOR

18.6.1. Diagnosticul şi evaluarea clinică a pacientului cu leziune acută a rinichilor

Tabloul clinic al LAR este extrem de variabil, în funcție de tipul de agresiune asupra rinichiului. Esențială în diagnostic rămâne suspiciunea clinică, dată de existența unei patologii acute sau a unui tratament recent care poate afecta brusc funcția renală (sepsis, hipotensiune, hipovolemie, boală sistemică, ingestie/contact de medicamente sau substanțe toxice etc.). Suspiciunea clinică este întărită de preexistența unei patologii cronice care expune pacientul unui risc crescut de IRA: BCR, diabet zaharat, boală aterosclerotică, hipertensiune arterială.

Aşadar, pacientul cu IRA poate prezenta:

- semnele şi simptomele unei boli sistemice sau generale;
- oligurie / anurie (doar în 50% din cazuri!);
- semne de hiper- sau deshidratare;
- semne sugestive pentru dezechilibre electrolitice şi acido-bazice (datorate acidozei metabolice, hiperkalemiei, hipo- sau hipernatremiei);
- semne şi simptome datorate uremiei (intoleranță digestivă, encefalopatie uremică, astenie intensă etc.);
- artralgii, febră, rush cutanat.

Odată afirmată suspiciunea clinică de LAR confirmarea diagnostică nu trebuie să întârzie. Esențiali sunt noii parametri utilizați pentru detecția precoce.

18.6.2. Detecţia precoce a LAR

Cu toate progresele din ultimii ani, parametrii măsurabili care definesc insuficiența renală (creatinina serică şi/sau diureza) nu au suficientă valoare predictivă şi nu pot depista afectarea renală în stadii incipiente, uşor reversibile. Pe de altă parte, studiile recente au demonstrat că o creştere a creatininei de numai 0,3 mg/dl duce la creşterea mortalității, astfel încât eforturile specialiştilor se îndreaptă spre omologarea unor markeri specifici şi sensibili care să depisteze disfuncția renală înaintea creşterii creatininei.

Diagnosticul precoce în LAR a fost întotdeauna considerat «călcâiul lui Ahile», deoarece de-a lungul timpului nu au fost descoperite strategii eficace de tratament. Astfel că noile tehnologii, ca proteomică sau genomică, încearcă să găsească soluții viabile. Termenul de "biomarker" este folosit pentru a descrie orice indicator diagnostic măsurabil care să ateste riscul sau prezența unei afectiuni. Un marker ideal pentru depistarea LAR ar trebui să fie accesibil, rapid, ieftin, uşor de cuantificat

şi capabil să depisteze precoce afectarea renală, înaintea creşterii creatininei sau a scăderii diurezei. În acelaşi timp, ar trebui să poată face diferenţa între tipul de afectare renală, ischemică sau toxică, prerenală sau renală şi să aibă specificitate şi sensibilitate înaltă. În prezent, identificarea unui nou marker al LAR a devenit o preocupare prioritară pentru Societatea Americană de Nefrologie. Scopurile acesteia sunt: diagnosticarea LAR înaintea creşterii creatininei, stratificarea pacienţilor în funcţie de severitatea injuriei renale şi descoperirea unor indicatori ai prognosticului. În prezent, există o serie de astfel de biomarkeri, serici sau urinari care par să îndeplinească criteriile aminitite mai sus.

Cistatina C este un inhibitor al proteazei cistinei sintetizată de celulele nucleate, filtrată liber de glomeruli, complet reabsorbită de către tubul proximal şi nesecretată. Deoarece nu este influenţată de vârstă, rasă, masa musculară, reprezintă un mai bun indicator al funcţiei glomerulare decât creatinina şi poate fi uşor determinată prin imunonefelometrie. Un studiu pe 85 de pacienţi din terapie intensivă a demonstrat că cistatina C serică este un marker util pentru depistarea LAR, cu 1-2 zile înaintea creşterii creatininei. Aceeaşi valoare a avut-o şi cistatina C urinară.

Lipocalina asociată gelatinazei neutrofilice (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocaline) este o proteină legată covalent de gelatinaza neutrofilelor care se găseşte în mod normal la nivelul anumitor ţesuturi ca: rinichi, plamân, stomac şi colon. Din punct de vedere al rinichiului, NGAL creşte precoce după afectarea renală ischemică sau nefrotoxică, fiind depistată uşor în sângele sau în urina pacienţilor cu LAR. Comparând creşterea NGAL în urină şi plasmă, s-a observat o creştere semnificativă (de 10 ori) a acesteia la 2 ore după by-pass-ul cardiopulmonar, fiind cel mai puternic factor predictiv pentru dezvoltarea LAR. Acelaşi lucru a fost demonstrat în mai multe situaţii clinice: după administrarea substanţei de contrast, după transplant renal, în sindromul hemolitic–uremic sau în terapie intensivă. Studiul lui Zappitelli pe pacienţii din terapie intensivă a confirmat că NGAL-ul urinar creşte de cel puţin 6 ori cu 48 de ore înainte de dezvoltarea LAR şi persistă 48 de ore după aceasta şi concluzionează că NGAL este un bun marker de diagnostic precoce al LAR, chiar şi atunci când momentul injuriei renale nu este cunoscut. În acelaşi timp, NGAL nu s-a dovedit a fi un bun predictor al severităţii afectării renale, ceea ce înseamnă că utilitatea lui se va dovedi în principal în depistarea precoce a LAR, permiţând intervenţia terapeutică agresivă (menţinerea volemiei, excluderea medicamentelor nefrotoxice, depistarea sepsisului, etc.). Este adevărat că NGAL poate fi crescut şi în BCR, infecţii urinare, proteinurii, boala polichistică, nefrita lupică, dar nivelurile sunt mult mai mici comparativ cu cele care apar în LAR (Devarajan, 2008).

Interleukina-18, o citokină proinflamatorie, care poate fi depistată în urină mai ales după LAR ischemică reprezintă un alt biomarker promiţător. Parikh a arătat că o creştere a IL-18 > 100 pg/ml se asociază cu creşterea riscului de a dezvolta LAR (OR 6,5) în următoarele 24 de ore. Mai mult, valorile IL18 au diferit semnificativ între supravieţuitori şi non-supravieţuitori, dovedindu-se un factor independent de predicţie al mortalităţii. Important este că IL-18 este mult mai specifică pentru LAR ischemică, nefiind influenţată de nefrotoxine, BCR, infecţii urinare.

Kidney injury molecule-1 (KIM-1) este o proteină transmembranară a cărei expresie creşte la nivelul tubilor după ischemie sau nefrotoxice. KIM-1 faţă de NGAL are avantajul de a fi mai specific pentru afectarea ischemică sau nefrotoxică, şi nu este influenţată de BCR sau infecţiile urinare.

N-acetil-beta-glucozaminidaza (NAG), o enzimă lizozomală de la nivelul marginii în perie a tubului proximal, intens studiată de ~ 30 de ani, a fost asociată într-un studiu recent, alături de KIM-1, cu evoluţia nefavorabilă a pacienţilor cu LAR.

Ţinând cont de caracteristicile fiecărui biomarker în parte, se conturează ideea determinării concomitente a NGAL, IL-18, KIM-1, similar panelului enzimatic din sindroamele coronariene acute. Analizând comparativ LAR şi infarctul miocardic acut, Devarajan constată că, din anii 60 până în prezent, markerii de depistare a IMA au evoluat, de la LDH la troponină, cu scăderea mortalităţii cu 50% datorate depistării precoce. În schimb, în ceea ce priveşte diagnosticarea LAR, ne bazăm tot pe creatinina serică, fără beneficii substanţiale asupra mortalităţii şi fără a putea depista precoce afectarea renală. Astfel, preocupările specialiştilor sunt îndreptate în ultimul timp către biomarkeri, în dorinţa de a-i folosi în practica clinică curentă şi de a valida rezultatele pe un număr cât mai mare de pacienţi, aflaţi în situaţii clinice complexe.

18.6.3. Strategii de diagnostic (pozitiv şi diferenţial)

În faţa unui pacient cu retenţie azotată trebuie răspuns la următoarele întrebări:

- **Este afectarea renală acută sau cronică?**
- **Există obstrucţie de tract urinar (şi deci LAR obstructivă)?**
- **Există vreo ocluzie vasculară majoră?**
- **Sunt elemente sugestive pentru hipovolemie** (adevărată sau relativă), deci pentru LAR prerenală? **Sunt elemente sugestive pentru patologie parenchimatoasă renală, alta decât NTA?**

18.6.3.1. Este afectarea renală acută sau cronică?

Diagnosticul de **LAR** este sugerat de:

- în LAR, rinichii sunt de dimensiuni normale;
- anemia este de regulă absentă;
- există documentaţia recentă a unei funcţii renale normale;
- leziunile de osteodistrofie renală (constatate radiologic) sunt absente în LAR;
- lipsesc modificările tegumentare din uremia cronică;
- HTA este de regulă absentă sau mai puţin severă; lezarea organelor-ţintă prin HTA este mai rară decât în BCR.

Diagnosticul de **BCR** este sugerat de:

- retenţie azotată decelată anterior episodului prezent;
- antecedente de patologie renală (anamnestic şi clinic): antecedente heredo-colaterale

sugerând rinichi polichistic, colici renale, calculi eliminați, infecții urinare repetate, sindrom nefritic, sindrom edematos, HTA, hematurie;
- antecedente de patologie care poate afecta rinichii: HTA severă, diabet zaharat, boli de sistem, gută;
- aspect clinic sugerând BCR: impregnație teroasă a tegumentelor, prurit.

Nu trebuie ignorat faptul că LAR se poate instala şi pe BCR, şi atunci elementele clinico-biologice expuse mai sus se pot intrica. De cele mai multe ori ecografia abdominală poate diferenția LAR de BCR avansată întrucât evidențierea unor rinichi mari sau normali se întâlneşte mai ales în LAR, iar rinichi mici şi hiperecogeni se decelează mai ales în BCR std. 4 şi 5 (excepția de la această regulă o constituie BCR din amiloidoza renală, rinichiul polichistic sau tumoral, rinichiul diabetic, situații în care rinichii sunt crescuți în dimensiuni).

18.6.3.2. Există obstrucție de tract urinar (şi deci leziune acută a rinichilor obstructivă)?

Se bazează pe evaluarea ecografică a rinichilor care evidențiază obstrucție subvezicală – glob vezical, obstrucție supravezicală bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic – distensie pielocaliceală sau ureterohidronefroză.) Dacă se confirmă, tratamentul este radical diferit față de celelalte forme etiopatogenice (pacientul trebuie adresat de urgență urologului).

18.6.3.3. Există ocluzie vasculară majoră?

Această formă de LAR este foarte rară.

Tromboza de venă renală se caracterizează prin:
- Antecedente recente: sindrom nefrotic, deshidratare;
- Manifestări clinice: durere lombară şi în flancuri, tensiune în lombe decelabilă palpator, hematurie microscopică, eventual reducerea asimptomatică a diurezei;
- Manifestări biologice: microhematurie, proteinurie nefrotică (frecvent) ;
- Investigații paraclinice: ecografic – rinichiul mult crescut în dimensiuni în primele 24 h - 7 zile, CT / angio-CT – prezența trombului.

Ocluzia de arteră renală:
- Antecedente recente: traumatisme abdominale, cardiopatii emboligene;
- Manifestări clinice: durere lombară sau în flancuri, grețuri, vărsături, boală cardiacă emboligenă, tensiune lombară decelată palpator, anurie (dacă ocluzia este bilaterală);
- Manifestări biologice: hematurie, leucocitoză, proteinurie, TGO, TGP, LDH crescute;
- Investigații paraclinice: urografie – absența opacifierii renale, nefroscintigramă – fără acumularea radiotrasorului în rinichiul afectat, arteriografie – lipsa opacifierii arterelor renale.

18.6.3.4. Diagnosticul celorlalte forme etiopatogenice *este realizat în funcție de anamneză, examenul clinic și investigațiile paraclinice.*

- Anamneza – pacientul sau anturajul ar putea furniza date extrem de folositoare despre tipul și durata simptomelor generale și urinare, despre volumul urinii, intervenții chirurgicale recente sau droguri administrate recent;
- Retenție azotată – se instalează constant în LAR, reprezentând unul din criteriile de definire. În general raportul uree (BUN)/creatinină se menține în jurul valorii 10/1. Dupa Schilling și Anderson, abateri de la acest raport pot apare în următoarele situații:
  - **>10/1**: creșterea sintezei de uree, stări hipercatabolice, aport exogen crescut de proteine, HDS, flux urinar scăzut, boli ereditare rare cu reabsorbție tubulară crescută de uree.
  - **<10/1**: sinteză scăzută de uree, malnutriție proteică, hepatopatii, rabdomioliză, tratamente cu trimetoprim, cefoxitin, cimetidină, eliminări urinare scăzute de creatinină.
- Analiza urinii joacă un rol esențial în evaluarea etiologiei LAR.
  - **Diureza** – Pacienții cu LAR pot fi:
    - *Oligoanurici* - (oligurie: diureza <400 ml/24h, anurie: diureza <100 ml/24h) – poate fi întâlnită în NTA, în nefropatiile interstițiale imunoalergice sau glomerulonefritele rapid progresive. Menționăm că la pacienții cu NTA durata oliguriei este de câteva ore până la trei săptămâni. Dacă durata oliguriei este mai mare de 4 săptămâni, intră în discuție diagnosticele de necroză corticală difuză bilaterală, de glomerulonefrită acută sau rapid progresivă sau de vasculită, situație care reprezintă indicație de biopsie renală pentru stabilirea diagnosticului;
    - *Cu diureză păstrată* – evoluează cu diureză de peste 400 ml și, după unii autori peste 80% din acești bolnavi au o diureză ce depășește 1000 ml. În cursul evoluției, aceste cazuri de LAR pot prezenta perioade pasagere de oligurie cu durata de la ore la zile. La acești pacienți leziunile tubulare sunt mai puțin importante sau chiar absente, eliminările urinare de Na sunt mai mici și cele de uree mai mari, concentrația urinii este ceva mai crescută, iar sedimentul urinar este mai puțin modificat.
  - **Osmolaritatea urinară** – determinarea osmolarității urinare poate fi utilă în diagnosticul diferențial al formelor de LAR. Pierderea capacității de concentrare a urinii apare frecvent și precoce în LAR; astfel majoritatea pacienților au osmolaritatea urinară mai mică de 350 mOsm/l; în contrast decelarea unei valori de aproximativ 500 mOsm/l este înalt sugestivă pentru LAR prerenală, reflectând atât secreția crescută de hormon antidiuretic determinată de hipovolemie, dar și funcția tubulară normală. Acest test este mai puțin discriminatoriu dacă pacientul primește diuretice, care pot interfera capacitatea de concentrare a rinichiului.
  - **Sedimentul urinar** – este unul din cele mai vechi și mai utilizate teste:
    - *în LAR prerenală* – sediment sărac în elemente; eventual cilindri hialini

sau granuloşi;
- ♦ *în NTA* – celule epiteliale, cilindri epiteliali, proteinurie minimă şi absenţa hematuriei;
- ♦ *în glomerulopatii, vasculite sistemice* – hematii deformate, cilindri hematici şi proteinurie moderată/severă;
- ♦ *în nefrita interstiţială acută alergică* – leucociturie sterilă, eozinofilurie.

- **Sodiul urinar** şi **fracţia de excreţie a sodiului** (FeNa) – concentraţia de sodiu urinar tinde să fie mică în LAR prerenală (< 20 mmol/l) deoarece rinichiul reuşeşte să conserve sodiul, şi peste 40 mmol/l în NTA, secundar lezării tubulare. Dacă funcţia tubulară este intactă (LAR prerenală), vasoconstricţia renală este asociată cu reabsorbţie tubulară crescută. Fracţia de sodiu filtrată care este reabsorbită rapid în tubi este de 99%, astfel încât fracţia excretată este de doar 1%. Excepţie face pacientul care a primit diuretice sau are glicozurie, care scade reabsorbţia tubulară de sodiu şi creşte FeNa. La pacienţii cu NTA se remarcă natriurie (Na urinar peste 40 mmol/l) şi FeNa > 1.
- **Investigaţiile imunologice** (ANCA, C_3, C_4, ANA total, Ac anti membrană bazală glomerulară) sunt mandatorii la pacienţii cu LAR prin vasculite/glomerulomefrite.

- Puncţia-biopsie renală (PBR) nu este în general indicată în IRA funcţională şi în NTA, deoarece nu oferă informaţii suplimentare faţă de cele cunoscute şi nu schimbă atitudinea terapeutică. În cazurile presupuse de NTA în care nu se instalează faza poliurică în 3 săptămâni de la insulta renală, PBR este indicată, deoarece este posibilă o leziune renală suplimentară faţă de cea prezumată. În cazurile în care IRA este însoţită de sindrom glomerular, PBR trebuie realizată de urgenţă, existând suspiciunea majoră de glomerulonefrită rapid progresivă/ vasculită sistemică. În funcţie de semnele şi simptomele care însoţesc insuficienţa renală acută, nefrologul va indica explorări biochimice, serologice şi imagistice complexe (vezi capitolele dedicate examenului paraclinic în nefrologie).

18.6.3.5. Diagnosticul complicaţiilor ameninţătoare de viaţă

Complicaţiile care apar în LAR sunt atât de frecvente, încât mulţi autori le includ în semnele clinice ale bolii. Acestea sunt:

- *Complicaţii cardio-vasculare:*
  - tulburări de ritm şi conducere de toate tipurile, în special prin diselectrolitemie;
  - insuficienţă cardiacă congestivă prin hiperhidratare, HTA, acidoză;
  - hiper sau hipotensiune arterială prin hidratare necorespunzătoare;
  - edem pulmonar acut (consecutiv hiperhidratării, mai rar disfuncţiei miocardice);
  - pericardita apare în 1-18% din cazuri şi are de cele mai multe ori etiologie mixtă şi se însoţeşte de risc de tamponadă. Prevalenţa este în scădere din cauza utilizării precoce a mijloacelor de epurare extrarenală;
  - embolia pulmonară este legată cel mai frecvent de boala de bază;

- infarct miocardic acut – pe fond emboligen sau, la vârstnici, pe fondul aterosclerozei sistemice și al anemiei.

• *Complicații gastro-intestinale:*

Sunt similare cu cele din BCR avansată: anorexie, grețuri și vărsături, dureri abdominale, ileus paralitic, pseudoabdomen acut.

Hemoragia digestivă superioară apare frecvent în cursul IRA. Cauzele pot fi multiple: gastrită erozivă în cadrul IRA; leziuni gastrice secundare sondelor de aspirație nazo-gastrice; sindroame hemoragipare proprii IRA; ciroza hepatică nediagnosticată anterior; heparinizarea din cursul ședințelor de dializă etc. Prevalența acestei complicații este în scădere din cauza tratamentului antisecretor modern și dializei aplicate precoce. Totuși unele centre de dializă raportează încă decese legate de HDS în până la 35% din cazuri (Harold).

• *Complicații hematologice:*

- Anemia moderată apare la câteva zile de la debut. După Brezis, s-ar datora mai multor cauze: scăderea eritropoiezei, hemoliză (prin retenție azotată, prin infecții), hemoragii, hemodiluție secundară terapiei de forțare a diurezei;
- Leucocitoza este prezentă constant, chiar și în absența infecțiilor. Excepție de la regulă o poate face septicemia severă sau o LAR pe un fond de imunodepresie anterioară (neoplazii, chimioterapie, infecție HIV);
- Defectele în hemostază sunt prezente frecvent, constând din: alterări calitative în funcția plachetară, inhibiția formării de trombocite, scăderea sintezei unor factori ai coagulării, trombocitopenie (sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, indusă medicamentos);
- Coagularea intravasculară diseminată poate complica mai frecvent acele forme de LAR la baza cărora stau septicemiile, șocul toxico-septic, insuficiența multiplă de organe și sisteme. Este o complicație relativ frecventă și severă a LAR din cadrul avortului toxico-septic.

• *Infecțiile*

Reprezintă cele mai frecvente complicații ale IRA. Prevalența acestei complicații este de 50-90% din cazuri. Infecția reprezintă una din cele mai frecvente cauze de deces din IRA, și anume: 36% din decesele din LAR chirurgicală, 30% din decesele din LAR medicală și, respectiv, 25% din decesele din LAR obstetricală.

Infecțiile sunt localizate cel mai frecvent la nivelul:

- aparatului respirator (traheite, bronșite, bronhopneumonii) - 50% din toate cazurile de LAR. Dintre cauze amintim: alterarea clearance-ului bronșic, intubație orotraheală și ventilație mecanică, aspirația lichidelor după vărsături etc.;
- aparatului urinar (infecții joase și înalte) – cauze: cateterizarea vezicală, absența efectului de spălare exercitat de urină, sensibilitatea rinichilor lezați la factori infecțiosi;
- plăgilor;
- cateterelor centrale sau periferice;
- peritoneului (în cazul dializei peritoneale).

10-25% din bolnavi dezvoltă septicemii secundare.

Existenţa unei imunodepresii celulare similară cu cea întâlnită la bolnavii uremici cronici ar reprezenta cauza frecvenţei deosebit de mari a infecţiilor ce complică LAR.

- *Deficienţe în vindecarea rănilor*

Se manifestă prin dehiscenţa rănilor, fistule postoperatorii, întârziere de consolidare a fracturilor. Cauze posibile: inhibiţia proliferării fibroblastelor, precum şi inhibiţia formării ţesutului de granulaţie.

- *Modificări neurologice şi psihice*

Apar mai frecvent în formele medii şi severe de NTA tratate conservator şi se manifestă prin: confuzie, stupor, letargie, comă; stare de agitaţie, hiperreflectivitate, tremurături, asterixis; tulburări de comportament: anxietate, paranoia; convulsii (toxine uremice, dezechilibre hidroelectrolitice). Evaluarea stărilor de comă din cursul LAR pune întotdeauna problema diferenţierii între coma uremică (dismetabolică) care se instalează la valori mari şi foarte mari ale retenţiei azotate şi comele de diverse etiologii (mai frecvent neurologice). Manifestările neurologice răspund favorabil la tratament prin dializă şi sunt rare la bolnavii bine dializaţi.

- *Tulburări hidroelectrolitice şi acido-bazice:*
  - **Retenţia hidro-salină**. Producţia de apă endogenă este de 400 ml/zi, provenită din catabolismul lipidelor şi cel al proteinelor (300 ml), precum şi din ţesuturi (100 ml). Din cauza oliguriei există pericolul de hiperhidratare, mai frecvent cu hiponatremie de diluţie. Riscul de hiperhidratare este accentuat de aportul lichidian perfuzabil crescut în cursul încercărilor de forţare a diurezei (May). Deshidratările pot fi întâlnite mai ales în relaţie cu factorul etiologic al NTA (pierderi de lichide) sau în cursul perioadei de recuperare (faza poliurică);
  - **Scăderea ponderală** secundară catabolismului protidic este în formele necomplicate de 0,2-0,5 kg/zi, iar în formele hipercatabolice de 1 kg/zi. aşadar, cântărirea zilnică oferă date indirecte asupra stării de hidratare a bolnavilor (vezi tratamentul);
  - **Hiperpotasemia** apare chiar şi în absenţa aportului exogen de K din cauza eliberării K^+ din celule şi scăderii eliminărilor urinare.

    Rata creşterii potasemiei în formele necomplicate este de 0,5 mEq/l, iar în formele complicate de 1-2 mEq/l în câteva ore, mai ales dacă există zdrobiri tisulare (rabdomioliză), hematoame mari, septicemii, hemolize etc. Din aceste motive se impune monitorizarea potasemiei de 2-3 ori /24h.

  Sub aspectul simptomatologiei clinice, hiperpotasemia este asimptomatică în fazele iniţiale, pentru ca ulterior să apară paralizia flască a musculaturii netede sau tulburări de conducere. În funcţie de severitate, hiperpotasemia se clasifică după cum urmează:
    - ♦ forma uşoară: K seric 5,5 – 6,5 mEq/l : ECG normal;
    - ♦ forma medie: K seric 6,5 – 7,5 mEq/l: ECG – T înalt, ascuţit;
    - ♦ forma severă: K seric > 7,5 mEq/l: ECG dispariţia undei P, QRS lărgit, ritm joncţional, bloc atrio-ventricular total.

- **Hipopotasemia** se instalează mult mai rar, mai ales în NTA cauzată de pierderi digestive (sindrom emetic sau diareic prelungit) sau după corectarea rapidă a acidozei fără repleție adecvată de K. Clinic pacienții prezintă: hipotonie musculară, ileus, astenie fizică, aritmii. Aspect ECG: aritmii, depresie ST, aplatizare unde T;
- **Hipernatremia** (Na>145 mEq/L): poate fi legată de pierderi renale excesive de apă (diuretice osmotice), transpirații excesive, diabet insipid, sindrom Conn, sindrom Cushing. Clinic se manifestă prin: sete, alterarea stării de conștiență direct proporțional cu creșterea nivelului de Na^+ (letargie, convulsii, comă), hiperreflexie, ataxie, tremor, semne de deshidratare (piele și mucoase uscate, pliu persistent, scăderea diurezei);
- **Hiponatremia** (moderată între 135 și 125 mEq/L; severă la Na <125mEq/L): se instalează mai ales ca rezultat al excesului de diuretice (de ansă, tiazidice), insuficiență cardiacă, nefrita cu pierdere de sare, diaree, vărsaturi, carbamazepină, clorpropamid, SIADH, boala Addison, sindrom nefrotic, ciroză hepatică. Clinic pacienții prezintă: greață, vărsături, letargie, convulsii, comă (simptome mai evidente în hiponatremia acută);
- **Hipocalcemia** – se instalează în 1-2 zile de la debutul NTA, calcemia scăzând la 6-8 mg/dl. Cauzele hipocalcemiei sunt reprezentate de: hiperfosfatemia moderată (uzual sub 8 mg/dl), hipoalbuminemie, creșterea rezistenței scheletului la acțiunea PTH (secretat oricum în exces), deficitul de 25 $(OH)D_3$ și, deci, deficitul de substrat pentru sinteza de 1,25 $(OH)_2D_3$. Deficitul de 1,25 $(OH)_2D_3$ (vitamina activă) duce la scăderea absorbției intestinale de Ca și la scăderea răspunsului scheletal la acțiunea PTH etc.;
- **Hipermagnezemia**. Nivelul plasmatic al Mg depășește rar 4 mEq/l;
- **Acidoza** – apare din cauza producției endogene de radicali acizi, prin catabolism proteic și mai puțin prin arderile incomplete ale glucidelor și lipidelor, în contextul alterării eliminărilor renale.

18.7. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția pacienților cu LAR este imprevizibilă și depinde de etiologia afectării renale și de locul de proveniență al pacienților (secții medicale, chirurgicale, terapie intensivă, etc.). Cu toate progresele înregistrate în medicină, mortalitatea rămâne în continuare inaceptabil de ridicată, (aprox. 50%), nemodificată substanțial în ultimii 50 de ani.

Pacienții care dezvoltă LAR și au o perioadă mai lungă de spitalizare asociază și complicații mai frecvente, risc crescut de a progresa către BCR și o mortalitate mai ridicată. Creșterea cu > 0,5 mg/dl a creatininei crește perioada de spitalizare cu 3,5 zile, iar o creștere > 2 mg/dl, cu 7,9 zile. Studiind 471 pacienți din terapie intensivă medicală, Barrantes raportează o mortalitate de 45,8 % la cei cu LAR, față de 16,4 % la cei fără, LAR fiind considerat un factor predictiv de mortalitate

mai puternic decât sepsisul (OR 3,7 vs.OR 1,8).

Au fost consideraţi factori de risc: clasa RIFLE, prezenţa sepsisului şi dializa. În studiul lui Hoste, dintre cei clasificaţi în clasa « R », 56% au progresat către « I » sau « F », mortalitatea fiind direct proporţională cu clasa de severitate : între 8% şi 38,3% pentru « R »; 28,3% şi 74,4% pentru « F ». În schimb, pacienţii fără LAR au avut o mortalitate de numai 5,5%. Mai mult, după ajustarea altor variabile cunoscute în evaluarea prognosticului la pacienţii din terapie intensivă, criteriile « I » şi « F » au fost dovedite ca fiind factori independenţi de creştere a mortalităţii intraspitalicesti. Dezvoltarea afectării renale are implicaţii prognostice mai importante (OR 5,41) decât necesitatea ventilaţiei mecanice (OR 4,83) sau internarea în terapie intensivă (OR 2,91). Practic, nu există studiu care să nu arate, în orice situaţie (inclusiv după transplantul de ficat), că apariţia LAR duce la creşterea mortalităţii (mortalitate la un an de 15,5 % la cei cu LAR vs. 0% fără LAR – $p<0,05$ – după transplantul de ficat).

Toate aceste studii arată incontestabil o mortalitate crescută pentru pacienţii cu LAR în timpul spitalizării sau pe termen scurt (28 zile, 1 an). Riscul crescut de mortalitate se păstrează şi pe termen lung, astfel încât la 10 ani după LAR supravieţuiesc doar 64% din pacienţi (vârsta < 31 de ani) sau doar 18% (vârsta > 70 de ani).

Vârsta tânără, absenţa comorbidităţilor asociate şi LAR posttraumatică sunt considerate factori de prognostic pozitiv. Paradoxal, pacienţii care au fost internaţi în terapie intensivă au avut evoluţie favorabilă comparativ cu cei din alte secţii (61% supravieţuire faţă de 42%). Schiffl evaluează 425 pacienţi cu LAR severă (dializă) şi constată la 5 ani o supravieţuire de numai 25%. Morgera arată ca din 979 de pacienţi dializaţi, la 5 ani mai supravieţuiesc doar 14%, trăgând astfel o concluzie înspăimântătoare: LAR severă are o supravieţuire la 5 ani comparabilă cu neoplasmul pulmonar sau cel eso-gastric.

În acelaşi timp, s-a demonstrat că LAR creşte riscul de a dezvolta ulterior BCR. După 10 ani de la diagnosticul de LAR, 61,6 % din pacienţi prezentau un grad de afectare renală, factorii determinanţi fiind reprezentaţi de vârstă, comorbidităţi asociate şi disfuncţie renală la externare. Pe de altă parte, numărul celor care necesită dializă la 5-10 ani după un episod de LAR nu este atât de mare, fiind cuprins între 1,7% şi 5%.

18.8. TRATAMENT

Obiectivele tratamentului la pacientul cu LAR sunt multiple, urmărind:

- **Tratamentul complicaţiilor ameninţătoare de viaţă;**
- **Refacerea echilibrului hidric şi restaurarea perfuziei renale;**
- **Managementul sepsisului;**
- **Tratamentul patogenic;**

- **Evaluarea indicaţiilor pentru iniţierea terapiei de substitutie a funcţiei excretorii renale;**
- **Terapia de menţinere: asigurarea nutriţiei adecvate a pacientului cu IRA; controlul glicemic adecvat; stabilirea necesităţilor hidro-electrolitice; prevenirea şi tratamentul complicaţiilor survenite;**
- **Monitorizarea evoluţiei şi a eficacităţii tratamentului;**
- **Evaluarea la *distanţă a funcţiei/statusului renal.***

18.8.1. Tratamentul complicaţiilor ameninţătoare de viaţă

18.8.1.1. Hiperkaliemia impune efectuarea de urgenţă a unei electrocardiograme. Dacă există semne electrocardiografice, hiperkalemia este reală şi necesită tratament de urgenţă. În absenţa semnelor electrocardiografice, este posibilă pseudo-hiperkalemia prin recoltarea şi prelucrarea incorectă (recoltare cu stază venoasă, scuturarea probei de sânge, prelucrarea probei cu întârziere), necesitând repetarea probei în condiţii corecte. Hiperkaliemia cu risc vital (potasiu de 6,5-7 mEq/l asociat cu modificări ECG) necesită iniţierea de urgenţă a dializei. Hemodializa reprezintă mijlocul cel mai eficient la o concentraţie a K^+ ≥7 mEq/l; este obligatorie dacă hiperkaliemia se dezvoltă la pacienţi oligoanurici, rezistenţi la diuretice. Până la iniţierea hemodializei, tratamentul de urgenţă al hiperkalemiei cuprinde măsuri pentru:

- *limitarea excitabilităţii miocardice*: 10-20 mL (1-2 fiole) **gluconat de calciu** 10% i.v. într-un minut – poate îmbunătăţi tranzitoriu ECG fără a modifica K^+ seric; este contraindicat la pacienţii digitalizaţi; dacă nu apare îmbunătăţirea ECG se poate repeta la 3-5 min până la doza totală de 3-5 g gluconat de calciu (3-5 fiole);
- *transferul potasiului în celulă:*
  - **insulină şi glucoză** (pt a preveni hipoglicemia) – este cea mai rapidă măsură de scădere a K^+ seric – în aprox. 15 minute; nu se administrează glucoză fără insulină → poate creşte tranzitor osmolaritatea ⇒ creşte K+ seric; se pot administra 10 u insulină ordinară în 50 ml dextroză 50% sau ser glucozat tamponat cu insulină ½ - ¼;
  - **β_2 mimetice** – inhalarea de doze mari de β agonişti: Ventolin (Salbutamol) 0,5 mg în 15 min: 100 μg/ puff ⇒ 2 puff-uri repetate la 10 min sub controlul frecvenţei cardiace şi al tensiunii arteriale;
  - **administrarea de bicarbonat de sodiu** – favorizează pătrunderea K^+ în celulă, dar nu la fel de eficient ca infuzia de insulină cu glucoză, efectul asupra K^+ seric începe după 3–4 ore. Se indică în special în acidoza metabolică. Se administrează bicarbonat de sodiu izotonic 14‰ p.i.v. 500 mL în 1-2 ore sau soluţie hipertonică de bicarbonat demimolar 42‰ 50 mL (1 fiolă = 20 mL) i.v direct în 15 min sau p.i.v. 250 mL în 30-60 min sau soluţie molară 84‰ 100 mL (1 flacon) în 30-60 min;

- *îndepărtarea potasiului din organism:*
  - **diureticele de ansă**: Furosemid 120-240 mg i.v. (6-12 fiole!) în funcţie de tensiunea arterială repetate la 30 minute – 4 ore în funcţie de diureză;
  - **răşini schimbătoare de ioni (Kayexalate)** → fixează K^+ în intestin la schimb cu sodiul; se administrează p.o./clismă → efectul se obţine la 1-2 ore, mai rapid după clismă decât după administrarea p.o.; doza pentru administrarea p.o. este de 30-60 g/doză iar pentru clismă 60-120 g → trebuie reţinută 30-60 min pentru a se absoarbe complet doza. Menţionăm riscul de încărcare volemică prin creşterea cantităţii de sodiu;
  - **epurarea extrarenală (hemodializa/dializa peritoneală)** – hemodializa de 5 ori mai eficientă decât dializa peritoneală → scăderea kaliemiei cu ≥ 1 mEq/L în 30-60 min.

18.8.1.2. Edemul pulmonar acut – reprezintă o complicaţie severă, îndeosebi în condiţii de oligoanurie şi lipsă de răspuns la tratamentul diuretic. Cauza EPA este reprezentată întotdeauna de hiperhidratare, cordul putând fi indemn. Tratamentul EPA este cel clasic, la care se adaugă **ultrafiltrarea (îndepărtarea excesului de lichide) prin hemodializă de urgenţă**:

Măsuri nespecifice:

- Menţinerea pacientului în poziţie şezândă - scade întoarcerea venoasă şi ameliorează mecanica respiratorie; dacă pacientul este în şoc, ridicarea excesivă a toracelui agravează hipoperfuzia cerebrală;
- Oxigenoterapia - creşte presiunea intraalveolară şi reduce astfel transsudarea fluidului din capilarele alveolare, împiedicând întoarcerea venoasă în torace şi reducând astfel presiunea în capilarul pulmonar; se administrează pe sondă nazală, traheală sau pe mască cu debit de 4-8 L/min;
- Diuretice de ansă (furosemid): cresc rapid diureza, reducând volumul sanguin circulant; au şi are efect vasodilatator, reducând prompt presiunea în capilarul pulmonar, înainte de începerea diurezei; doză: 120-240 mg intravenos;
- Nitroglicerina este folosită pentru corecţia hipertensiunii arteriale şi pentru reducerea întoarcerii venoase, prin vasodilataţie.

18.8.1.3. Acidoza metabolică – se tratează când rezerva alcalină este sub 15mEq/l. Deficitul de bicarbonat se calculează cu ajutorul formulei:

Deficit bicarbonat (ml) = (24 - bicarbonat pacient) x 0,4 x Greutatea (kg).

Se tratează prin: dieta hipoproteică şi hipocalorică, bicarbonat de Na soluţie molară 8,45% (conform formulei). Trebuie avut în vedere că 100 ml bicarbonat aduc şi 100 mEq de Na, fiind o soluţie bună de aport de Na fără aport lichidian în hiponatremii, dar şi aport de Na care trebuie evitat în hipernatremii (de exemplu în deshidratări).

18.8.1.4. Hemoragia digestivă superioară din cursul gastritei acute erozive: se recomandă inhibitori de pompă de protoni (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), blocanți de receptori H2 (ranitidină, famotidină, nizatidină), sucralfat, alcoolizare endoscopică în caz de sângerare activă detectată endoscopic.

18.8.1.5. Complicațiile uremiei (pericardită, encefalopatie uremică) – epurare extrarenală (hemodializă intermitentă sau continuă).

18.8.2. Terapia de refacere a echilibrului hidric și de restaurare a perfuziei renale

Restaurarea perfuziei renale este imperios necesară în LAR și se realizează în principal prin:

- înlăturarea cauzei care a dus la hipovolemie absolută sau relativă;
- hidratarea adecvată (de regulă parenterală) în cazurile cu deshidratare;
- înlăturarea medicației care interferă cu autoreglarea renală (IECA, sartani, AINS); înlăturarea medicației nefrotoxice.

Reechilibrarea hidroelectrolitică se realizează prin umplere vasculară, sub controlul presiunii venoase centrale (PVC).

18.8.2.1. Dacă PVC <2 cm H_2O, pacientul este hipovolemic și necesită umplere vasculară. Soluțiile utilizate în acest scop trebuie să rămână în spațiul intravascular și să fie apropiate de compoziția fluidelor pierdute (care au determinat deshidratarea); se vor utiliza în acest sens:

- *soluții cu putere coloid-osmotică mare* (sânge, plasmă, albumină umană) sau *soluții izotonice* (clorură de sodiu 0,9% sau bicarbonat 1,4%);
- *sângele* se va administra întotdeauna când Hb <10 g/dl, iar *albumina*, când valoarea ei serică este <25 g/dl;
- nu se vor administra niciodată soluții glucozate, deoarece prin metabolizarea glucozei, rezultă apă liberă, care scade tonicitatea mediului intravascular;
- *soluțiile bicarbonatate* sunt în mod particular eficiente în prevenția/ tratamentul stadiilor incipiente ale LAR datorate mioglobinuriei (de ex. în sindromul de strivire), hemoglobinuriei (hemoliză intravasculară masivă), hiperuricemiei severe (sindromul de liză tumorală); alcalinizarea urinii reduce semnificativ toxicitatea tubulară a acestor substanțe, iar în cazul acidului uric previne, în plus, precipitarea cristalelor de acid uric.

Nu a fost evidențiată o superioritate a albuminei, a soluțiilor coloidale sau a soluțiilor saline hipertone față de soluția salină izotonă, în ceea ce privește rata mortalității.

18.8.2.2. Dacă PVC >8 cm H_2O, se oprește aportul sodat și se reconsideră situația; în formele cu hTA și PVC >10 cm H_2O se presupune existența unui șoc cu răsunet cardiac și se recurge la droguri cardiotonice sau/și vasoactive. La pacienții cu IRA funcțională (prerenală), diureza și funcția renală excretorie se vor ameliora semnificativ după corectarea volumului intravascular și a TA.

- *Agenţi vasoactivi:*
  - **Dopamina**, un precursor de L-Dopa, administrat în doze mici (renale) a fost utilizat pentru creşterea diurezei. În prezent nu există date care să susţină beneficii ale administrarii dopaminei în LAR. Există în schimb studii care evidenţiază efecte secundare notabile (aritmii, ischemie, imunosupresie). Utilizarea dopaminei în vederea creşterii diurezei în LAR a fost abandonată.
  - **Fenoldopam**, agonist selectiv al receptorilor Dopa (D1), creşte eliminarea urinară de Na, scade rezistenţele vasculare sistemice şi creşte fluxul sangvin renal. Cu toate acestea, o metaanaliză recentă nu a evidenţiat beneficii privind scăderea mortalităţii, prevenţia LAR sau reducerea nevoii de dializă. Reacţiile adverse mai frecvente sunt reprezentate de hipotensiunea arterială şi tahicardie.
  - **Factorul natriuretic atrial (FNA)** este secretat de celulele musculare atriale ca răspuns la creşterea tensiunii arteriale, hipervolemie, hipernatremie. Endotelina şi angiotensina II stimulează de asemenea sinteza de FNA. La nivel renal FNA dilată arteriola aferentă cu vasoconstricţie pe cea eferentă, având ca rezultat creşterea presiunii intraglomerulare şi a ratei de filtrare glomerulară. FNA scade reabsorbţia de Na la nivelul tubului contort proximal, inhibă secreţia de renină şi scade secreţia de aldosteron la nivelul corticalei suprarenale. Aceste efecte duc la creşterea eliminării urinare de Na şi apă. În ciuda multiplelor efecte pozitive renale, studiile nu au demonstrat un beneficiu clar al FNA în LAR cu excepţia LAR ischemică din chirurgia cardiovasculara şi transplantul hepatic unde administrarea unor doze mici de FNA a scăzut nevoia de terapie de supleere extrarenală. Dozele recomandate sunt între 0,01- 0,05 μg/kg/min.
  - **Noradrenalina** produce vasoconstricţie fără modificare semnificativă a debitului cardiac şi a frecvenţei cardiace. Este utilizată preponderent la pacienţii cu şoc septic. Datele privind ameliorarea funcţiei renale secundare administrării noradrenalinei provin din studii de mici dimensiuni şi sunt contradictorii: în unele creşterea tensiunii arteriale se însoţeşte de ameliorarea funcţiei renale, în altele nu.
  - **Terlipresina** este un analog sintetic al vasopresinei cu acţiune vasoconstrictoare la nivelul receptorilor V1 splanhnici. Terlipresina poate ameliora funcţia renală şi reduce mortalitatea în sindromul hepatorenal, dar co-intervenţiile terapeutice şi necesitatea efectuării unor studii pe loturi mari de pacienţi nu au permis formularea clară a unor recomandări de tratament.
- *Diuretice:*
  - **Furosemidul** administrat precoce în LAR toxică şi ischemică creşte debitul urinar şi filtrarea glomerulară prin scăderea obstrucţiei tubulare, prin suprimarea semnalului pentru macula densa şi inhibarea astfel a reacţiei de feed-back tubulo-glomerular, scăderea consumul de O_2 a celulelor renale în ischemie. Evaluarea clinică a acestor efecte a arătat ca singurul beneficiu al administrării furosemidului îl reprezintă creşterea diurezei. Tratamentul se pare că nu are impact asupra scăderii mortalitatii, recuperării renale sau necesităţii efectuării dializei. Creşterea diurezei oferă un "confort" sporit în

managementul lichidelor. Administrarea furosemidului este mai eficace şi mai puțin toxică în perfuzie continuă (10 - 30 mg/oră). O alternativă ar putea fi reprezentată de administrarea i.v. în bolus 5 fiole/4h. Utilizarea furosemidului este indicată doar după refacerea volemică. Acelaşi constatări sunt valabile pentru toate diureticele de ansă (torasemid, bumetanid).

- **Manitolul** este un diuretic osmotic care reduce edemul tisular, captează radicalii liberi de oxigen şi provoacă vasodilatație intrarenală prin stimularea producției de prostaglandine. Ca şi în cazul diureticelor de ansă, avantajul teoretic în prevenția IRA nu s-a confirmat în practică. Mai mult, manitolul poate precipita IRA prin diureză excesivă (la pacienții responsivi), respectiv edem pulmonar acut la pacienții hiperhidratați non-responsivi la manitol.

- *Alte terapii:*
  - Date experimentale recente au evidențiat că *celulele stem hematopoietice* sunt capabile să migreze în diverse țesuturi şi să dea naştere unei varietăți remarcabile de celule specifice. Astfel, unele date pe modele animale arată că celulele stem hematopoietice sunt capabile să populeze epiteliul tubular renal, putând astfel grăbi refacerea acestuia în necroza tubulară acută. Mai mult, injectarea de celule stem mezenchimale are, cel puțin la şoareci, efect de prevenire a dezvoltării leziunilor renale acute şi a IRA post-administrare de cisplatină, un citostatic cu nefrotoxicitate importantă;
  - Conform unor experimente recente efectuate la şobolan, administrarea de *eritropoietină umană* recombinată genetic în doze mari poate preveni leziunile de ischemie-reperfuzie date de ischemia acută a rinichiului. Acest efect protectiv se menține, chiar dacă mai atenuat, şi în cazul administrării tardive, la 6-24 de ore după instalarea insultei ischemice;
  - Agenți antiapoptotici - inhibitori de caspază, inhibitori de calpaină, serin-proteaza sunt în curs de evaluare.
- *Prostaglandina E1* în asociere cu norepinefrina în NTA s-a dovedit utilă în creşterea fluxului sanguin renal.

Au fost de asemenea testate în tratamentul LAR, cu rezultate discutabile:

- Agenți care induc depletie leucocitară sau dezvoltă efecte antiadezive: ser antineutrofilic, anticorpi anti ICAM-1;
- Agenți care refac rezervele energetice celulare: ATP-MgCl2, tiroxina, glicina;
- Inhibitori de sinteza de TNF alfa: pentoxifilina;
- Factori de creştere: factor de creştere epidermal, factor de creştere insulin like, factor de creştere hepatocitar.

18.8.3. Managementul sepsisului

Întrucât sepsisul reprezintă o cauză majoră de NTA cu mortalitate ridicată, abordarea terapeutică merită o atenție deosebită. Schrier şi colab. (2004), reevaluând progresele din terapia LAR din cursul sepsisului, menționează rezultate

semnificativ favorabile pentru:

- Reechilibrare precoce:
  - expansiune precoce de volum circulator;
  - vasopresoare pentru menţinerea tensiunii arteriale medii peste 65 mmHg;
  - administrare de masă eritrocitară pentru menţinerea hematocritului >30%;
- Controlul strict al glicemiei, fără a depăşi 150 mg/dl, prin tratament cu insulină;
- Reducerea perioadei de ventilaţie mecanică la strictul necesar;
- Corticoterapie: 50 mg hemisuccinat de hidrocortizon în bolus la 6h, timp de 7 zile + fludrocortizon 50mg/zi oral (la cei la care persistă hipotensiunea în ciuda reechilibrării volemice);
- Tratament cu drotrecogin alfa (proteina C activată umană recombinată) în coagularea intravasculară diseminată din cursul septicemiilor cu LAR - studiul PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis).

18.8.4. Tratamentul patogenic

Se va aplica în toate LAR cu etiologie precizată: epurarea toxicului, tratament antiinfecţios, combaterea stării de şoc, tratament imunomodulant etc.

De regulă, dacă factorul etiologic generator al LAR nu se înlătură prin tratament etiologic, evoluţia rămâne nefavorabilă: persistă retenţia azotată, diureza nu se reia sau retenţia azotată nu scade în ciuda reluării diurezei.

18.8.5. Tratamentul de menţinere

18.8.5.1. Regimul igieno-dietetic

Regimul igieno-dietetic reprezintă o componentă importantă a tratamentului conservator, care urmăreşte menţinerea echilibrului energetic al bolnavului fără creşterea încărcării organismului cu proteine, fosfaţi sau K. Acest regim este mai strict la bolnavul tratat conservator, comparativ cu cel tratat prin mijloace de epurare extrarenală. De asemenea, regimul diferă şi în funcţie de etiologia LAR şi de complicaţiile apărute.

Necesarul energetic este de 20-30 kcal/kgc, atât la bolnavii trataţi conservator, cât şi la bolnavii dializaţi sau în faza poliurică postdializă, iar repartiţia principiilor alimentari se va face conform următoarei scheme de tratament:

- Glucide – 3-5 g/kgc/zi (60-70% din raţia zilnică) atât la bolnavii trataţi conservator cât şi la bolnavii dializaţi;
- Lipide 0,7-1 g/kgc/zi (30-40% din raţie);
- Proteine: 0,8-1 g/kgc/zi la pacienţii trataţi conservator; până la 1,5 g/kc/zi la cei pe dializă şi maxim 1,7 g/kgc/zi la cei pe dializă continuă (există pierderi şi pe şedinţele de dializă) sau hipercatabolici.

Aportul de lichide, indiferent de fază sau formă de tratament, se apreciază după bilanţul hidric conform formulei:

Aport hidric oral + aport hidric perfuzabil = diureza + perspirația insensibilă (500-900 ml) + alte pierderi extrarenale + 500 ml/ °C febra peste 38°C.

Această formulă nu ține cont de geneza de apă endogenă de aproximativ 400 ml/zi. De aceea controlul echilibrului hidric al pacienților cu LAR se poate face prin cântărirea zilnică. La un echilibru hidric acceptabil pacientul pierde în greutate 0,3-0,5 kg/zi din cauza stării hipercatabolice și nu a pierderilor de lichide.

Pacientul dializat, având în vedere posibilitățile de ultrafiltrare prin dializă, va putea avea un aport de lichide suplimentar, individualizat pentru fiecare pacient.

Pacienții vor urma un regim hiposodat atât în cursul terapiei conservatoare cât și în cursul tratamentului prin epurare extrarenală, și un regim normosodat în faza de reluare a diurezei. Aportul alimentar de K se va reduce (se vor evita alimentele bogate în K) în cursul tratamentului conservator sau prin epurare extrarenală și va fi crescut în faza de reluare a diurezei. Aportul de Na și K trebuie trebuie modulat în funcție de controlul permanent al natremiei și potasemiei.

Dacă alimentația enterală (per os sau pe sondă) nu este posibilă, se recomandă soluții perfuzabile cu glucoză 10% (tamponată cu insulină 1 UI/5 g glucoză) + aminoacizi esențiali + lipide perfuzabile.

18.8.6. Dializa la pacienţii cu LAR

Tratamentul prin epurare extrarenală în cursul LAR rămâne una din principalele metode prin care se oferă timp organismului să vindece leziunile renale, menținând în același timp echilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic și epurând toxinele uremice precum și citokinele proinflamatorii.

Metodele de epurare extrarenală acută utilizate în LAR sunt:

- hemodializa - dintre metodele de HD sunt utilizate:
  - hemodializa convențională (HD),
  - hemofiltrarea (HF).
  - hemodiafiltrarea (HDF).
- Dializa peritoneală.

Aceste metode se pot subîmpărți în: intermitente (HDI) sau continue CVVH (Continuous Veno-Venous Hemodialysis – Hemodializa continuă veno-venoasă) sau CVVH (Continuous Veno-Venous Hemofiltration – Hemofiltrarea continuă veno-venoasă). În LAR cea mai folosită hemodiafiltrare este cea continuă, mai ales în sepsis – CVVHDF (Hemodiafiltrare continuă veno-venoasă). Relativ recent în terapia LAR au fost introduse și metode hibride: ultrafiltrare secvențială (Slow Low Continuous Ultrafiltration – SCUF) și dializa lentă cu eficiență redusă (Sustained Low-Efficiency Dialysis – SLED);

Necesitatea utilizării mijloacelor de epurare extrarenală variază între 3% -30% din cazuri și poate ajunge la 60% în cazurile severe de LAR ce necesită ingrijiri în

unitatile de terapie intensivă. În experienţa noastră 1/10 din cazurile de LAR spitalizate în clinica de nefrologie necesită tratament prin epurare extrarenală.

18.8.6.1. Indicaţiile iniţierii dializei la pacienţii cu LAR

Indicaţiile iniţierii epurării extrarenale în LAR, când tratamentul conservator nu a dat rezultate sunt:

- hiperpotasemie > 6,5 mmol/L;
- acidoză metabolică severă cu bicarbonat < 10 mmol/L şi pH < 7,2;
- hiperhidratare (obligatoriu dacă există şi edem pulmonar acut);
- semne ale uremiei: pericardită severă cu tendinţă la tamponadă, encefalopatie uremică, neuropatie;
- anurie > 24 ore;
- intoxicaţie cu substanţe dializabile (volum de distribuţie < 0,5 L/kg, legare redusă de proteine) sau care generează efecte metabolice severe (de ex. acidoza metabolică severă după ingestia de etilenglicol);
- hiperuricemie, hipercalcemie (sindromul de liză tumorală).

18.8.6.2. Accesul vascular în dializă

Accesul vascular utilizat în epurarea extrarenală a LAR este cateterul de HD, cu lumen dublu (arterial şi venos) care se introduce într-o venă centrală (jugulara internă, subclavie, femurală). Montarea poate fi făcută şi sub ghidaj ecografic care minimalizează eşecurile şi complicaţiile secundare poziţiilor atipice ale vaselor. Complicaţiile inserţiei de cateter sunt în jur de 5 % şi pot fi (Daugirdas, 2007):

- imediate: puncţionarea arterei, pneumo- sau hemotorax, aritmii, embolie gazoasă, perforarea venei, tamponadă cardiacă;
- tardive: tromboză, infecţie, strictură vasculară, fistulă arterio-venoasă;
- leziuni ale structurilor adiacente: plex brahial, trahee, nerv laringeu recurent.

18.8.6.3. Modalitatea de dializă

Când pacientul este stabil hemodinamic, echilibrat respirator, se preferă HDI. Prima şedinţă trebuie să fie "blândă" pentru a evita dezechilibrul de dializă (scăderea prea rapidă a valorilor ureei, corectarea prea rapidă a acidozei): timp de 2 ore, flux mic de sânge (150 - 200 ml/min), dializant 500 ml/min. De asemenea, soluţia de dializă (potasiu, sodiu, calciu, bicarbonat) trebuie adaptată fiecarui caz în parte.

În cazurile mai grave, instabile hemodinamic, cu detresă respiratorie care necesită intubaţie orotraheală, în acidozele metabolice generate de intoxicaţii, se preferă procedurile continue. În intoxicaţii este de preferat mai curând dializa continuă sau HDI zilnică pentru a menţine constantă eliminarea toxicului şi a metaboliţilor şi a evita creşterea concentraţiei toxicului după oprirea dializei (rebound).

Alegerea modalităţii de dializă (continuă sau intermitentă) este un subiect intens dezbătut în literatura de specialitate pentru că rezultatele diferitelor metode de epurare sunt contradictorii. În prezent nu există niciun studiu randomizat, controlat, care să dovedească superioritatea dializei continue celei intermitente în

ceea ce privește supraviețuirea bolnavilor. Dintr-o metaanaliză recentă (Karvellas, 2011) rezultă eficiența superioară a dializei continue pentru recuperarea renală, numărul de zile de spitalizare în terapie intensivă și perioada terapiei prin dializă, dar nu și în ceea ce privește supraviețuirea. Același studiu concluzionează că nu se pot face recomandări ferme privind alegerea unei anume modalități de epurare într-o situație specifică. De aceea, în practica clinică se recomandă utilizarea metodei disponibile centrului, metoda pe care echipa medicală o stăpânește cel mai bine, întrucât individualizarea tratamentului este cea mai importantă.

Parametrii de dializă se aleg în funcție de starea generală a pacientului, de analizele de laborator, de etiologie, respectând anumite indicații generale:

- *Volumul de lichide* care trebuie îndepărtat (ultrafiltrarea) se stabilește în funcție de fiecare pacient în parte, dar în prima ședință de 2 ore nu este indicat a se ultrafiltra mai mult de 2 l (cu monitorizarea permanentă a parametrilor hemodinamici). În cazurile de hiperhidratare severă, se poate continua cu ultrafiltrare izolată înca 2 ore;
- *Debitul* maxim de *sânge* va fi 200 ml/minut și cel de *dializant* de 500 ml/min;
- *Acidoza metabolică* nu se corectează rapid. Mulți dintre pacienții acuți au un nivel de bicarbonat în sânge < 10 mmol/L. Pentru acești pacienti, un *bicarbonat* pe aparatul de dializă de 25 mmol/L este suficient. Trebuie ținut cont că această corectare a acidozei duce la scăderea potasemiei, astfel încât este obligatorie monitorizarea K^+ la o oră de la inițerea dializei și la terminare;
- *Hiponatremia* nu se corectează rapid. Se fixează pe aparat o diferență de maxim 15 mmol/L în plus în soluția de dializă (risc de sindrom de demielinizare). În cazul hipernatremiei la fel, se setează parametrii la un Na al soluției de dializă maxim 2-3 mmol/L sub Na pacientului (risc de edem cerebral și sindrom de dezechilibru de dializă);
- *Calciul* din soluția de dializă se poate fixa între 1,5-1,75 mmol/L (cu suplimentare de calciu în soluție în hipercalcemia severă pentru ca modificarea calciului să nu se producă brutal prin dializă);
- Când există *hiperpotasemie*, soluția de dializă ar trebui sa aibă *K* de 2 mmol/L iar dacă există acidoză severă (bicarbonat < 10mmol/L) se poate folosi și soluție cu K^+ de 3 mmol/L pentru evitarea scăderii K^+ din cauza corectării acidozei;
- *Anticoagularea* se face fie cu heparină nefracționată (de ex. pentru un pacient de 70 kg, 2000 UI bolus și apoi 500-1000 UI/oră) sau fracționată (de ex. 5000 antiXa la începutul dializei), dozele fiind proporționale cu creșterea greutății. Dozarea heparinei nefracționate se urmărește prin determinarea timpului parțial de tromboplastină activat (APTT) care nu trebuie să crească mai mult de 75-80 secunde (1,5 x normal) la sfârșitul dializei. Din păcate, monitorizarea efectului anticoagulant după heparinele cu moleculă mică nu se poate urmări de rutină. Efecte adverse mai frecvente: reacție anafilactică la prima administrare, hemoragii, trombocitopenie;
- Temperatura se setează între 35 și 37 °C.

Dializa continuă (24 - 48 ore) păstrează aceleași indicații generale, dar permite

o ultrafiltrare crescută (100 ml-300 ml/oră) mai ales la pacienţii instabili hemodinamic. În acelaşi timp permite administrarea de soluţii perfuzabile de nutriţie fără a încărca volemic pacientul. Soluţia de dializă are la bază lactat, dar în situaţii speciale (insuficienţă hepatică severă, acidoză lactică) se preferă soluţiile pe bază de bicarbonat. Parametrii de dializă sunt asemănători celei intermitente din punct de vedere al soluţiei de dializă (Na, Ca, K). Trebuie fixată o doză de cel puţin 25 ml/kc/oră în CVVH, CVVHD, CVVHDF. Anticoagularea trebuie să fie şi ea continuă, 2000-5000 UI bolus şi apoi între 500-1000 UI/oră (în funcţie de valoarea APTT, pentru un APTT de 1,5 x N). Acest lucru reprezintă una din principalele probleme ale dializei continue, existând situaţii în care anticoagularea este riscantă sau chiar interzisă. În aceste cazuri se pot aplica mai multe metode:

- se poate face spălare cu heparină a dializorului şi circuitului în priming, urmată de spălarea periodică a circuitului cu ser fiziologic (la 30 min - o oră interval), dar fără a putea menţine o patenţă a circuitului mai mult de 12 ore;
- injectare de heparină pe linia arterială şi protamină pe cea venoasă;
- heparinizare regională cu citrat.

Dializa continuă este de preferat în următoarele situaţii:

- Sepsis sever, şoc septic;
- Instabilitate hemodinamică;
- Intoxicaţii cu substanţe cu volum mic de distributie (<0,5 L/kg), puţin legate de proteine; intoxicaţii cu substanţe care generează şi metaboliţi toxici;
- Acidoză severă (de ex. în intoxicaţia cu salicilaţi);
- Anasarcă, insuficienţă cardiacă congestivă refractară la tratament, hiperhidratare;
- Politraumatisme cu rabdomioliză (hiperpotasemie severă).

Dializa peritoneală în LAR este indicată mai ales când accesul vascular nu este corespunzător (diabet zaharat cu modificări arteriopatice, ateroscleroză avansată), când anticoagularea este contraindicată (de ex. trombocitopenie severă), la copii, insuficienţă cardiacă congestivă refractară la tratament, hipo- sau hipertermie. Este mai puţin eficientă în hiperpotasemie, stări hipercatabolice, intoxicaţii, acidoză severă.

După montarea cateterului de dializă peritoneală, se pot începe schimburi cu volum de 1000-1500 ml pentru evitarea pierderii de lichid pe lângă inserţie (la pacienţii care tolerează se pot introduce şi 2000 ml). Timpul de menţinere al lichidului intraperitoneal este de 30 minute, folosindu-se astfel cantităţi mari de lichide în 24 ore. Concentraţia glucozei din soluţia de dializă poate fi 1,36 g/dl sau mai mult, în funcţie de cantitatea de lichide pe care vrem să o ultrafiltrăm (după un schimb de 1,36% se elimină aprox. 50-150 ml). Timpul de echilibrare standard este de 30 minute, iar cel de drenaj de 20 minute. În funcţie de parametrii pacientului, soluţia de dializă se poate modifica. Se poate adăuga potasiu (3-5 mEq/L), heparină (500 UI/L), insulină la pacienţii diabetici decompensaţi (8-10 UI la soluţia de 1,36 g/dl). Complicaţii mai frecvente (Daugirdas, 2007): peritonită (12% cazuri), hipotensiune, distensie abdominală, hiperglicemia, hipernatremia (la volume mari de ultrafiltrare), hipoalbuminemia (prin dializă peritoneală se pot pierde până la 10-20 g proteine/zi).

18.9. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ SECUNDARĂ SINDROMULUI DE STRIVIRE (*"CRUSH SYNDROME"*)

Insuficiența renală acută secundară sindromului de strivire reprezintă o complicație ce apare în circa 30-50% din cazurile de rabdomioliză post-traumatică, având ca mecanism principal precipitarea la nivel tubular a mioglobinei eliberate de la nivel muscular cu necroză tubulară acută consecutivă.

18.9.1. Manifestări clinice

Forma clinică tipică de prezentare a unui "crush syndrome" o reprezintă sindromul compartimental, manifestat clinic prin durere intensă, slăbiciune musculară, paloare tegumentară, parestezii sau chiar pareza extremităților afectate. De asemenea pacienții prezintă oligurie, urini hipercrome, iar pulsul distal poate fi slab perceptibil sau chiar absent.

Pacienții cu sindrom de strivire, imobilizați o perioadă mare de timp până să fie recuperați de către personalul medical, pot prezenta semne de deshidratare cauzate fie de un aport lichidian scăzut, pierderi (ex. hemoragii) sau sechestrări lichidiene în spațiul 3.

18.9.2. Paraclinic

Pacienții pot prezenta hiperkaliemie, adesea amenințătoare de viață, reprezentând practic a doua cauză de deces în cazul sindromului de strivire, prima cauză reprezentând-o traumatismul *per se.* Cauza principală a hiperkaliemiei o reprezintă eliberarea bruscă în circulație a potasiului de la nivelul fibrelor musculare, iar drept cauză secundară menționăm insuficiența renală acută. Pacienții pot prezenta de asemenea niveluri crescute ale creatinfosfokinazei, ale fosforului şi hipocalcemie.

La examenul cu bandeleta urinară se poate remarca o falsă hematurie (secundară reacției încrucişate cu mioglobina), examenul microscopic excluzând însă prezența acesteia.

18.9.3. Tratament

O parte importantă a tratamentului o reprezintă prevenția insuficienței renale acute prin corecția hipovolemiei şi prevenirea precipitării intratubulare a mioglobinei. Pentru îndeplinirea acestui obiectiv se administrează soluții saline izotone în cantități crescute, ce pot ajunge până la 10-12 litri pe zi, cu monitorizarea diurezei (menținerea unei diureze de 200-300 ml/oră) şi a semnelor clinice de hiperhidratare. De asemenea, trebuie asociate şi soluții bicarbonatate cu scopul de alcalinizare a urinii (pH urinar > 6,5) şi de evitare astfel a precipitării intratubulare a mioglobinei. Administrarea de soluții alcaline este de asemenea benefică pentru tratamentul hiperkaliemiei frecvent întâlnite la aceşti pacienți.

Tratamentul hiperkaliemiei reprezintă un alt obiectiv la pacienţii cu sindrom de strivire, deoarece este frecvent întâlnită şi se asociază cu un risc crescut de morbi-mortalitate. Tratamentul constă în administrarea de răşini schimbătoare de ioni (Kayaxalate®), bicarbonat de sodiu, soluţii de glucoză tamponate cu insulină sau hemodializă în cazurile severe de hiperkaliemie eventual asociate cu insuficienţă renală acută (vezi tratamentul hiperkaliemiei în insuficienţa renală acută).

Hemodializa în urgenţă se indică în caz de hiperhidratare severă, hiperkaliemie ameninţătoare de viaţă, acidoză metabolică severă sau uremie.

18.10. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ SECUNDARĂ ADMINISTRĂRII SUBSTANŢELOR DE CONTRAST IODATE

Administrarea substanţelor de contrast iodate se poate asocia, în unele cazuri, cu o insuficienţă renală acută, la scurt timp după administrare, care este din fericire de multe ori reversibilă. Deşi este o patologie relativ frecventă, multe aspecte legate de patogeneza şi de eficienţa metodelor de profilaxie rămân necunoscute.

În prezent există multe tipuri de substanţe de contrast, cele mai puţin nefrotoxice fiind cele non-ionice, izo- sau hipoosmolare. Gadoliniumul reprezintă de asemenea o substanţă de contrast ce este utilizată pentru rezonanţa magnetică nucleară, fiind considerată mult timp a avea un risc de nefrotoxicitate scăzut. Totuşi, date relativ recente sugerează faptul că administrarea de gadolinium este asociată cu un risc crescut de apariţie a fibrozei sistemice nefrogenice la pacienţii cu afectare renală cronică preexistentă. În consecinţă, adminstrarea de gadolinium este contraindicată la un clearance de creatinină sub 30 ml/min, inclusiv la pacienţii dializaţi.

Printre factorii de risc implicaţi în apariţia nefropatiei de contrast se numără boala renală cronică subiacentă, nefropatia diabetică, administrarea unei cantităţi crescute de substanţă de contrast iodată, insuficienţa cardiacă avansată sau alte cauze de hipovolemie.

18.10.1. Patogenie

Cauza insuficienţei renale acute post administrare de substanţă de contrast pare să fie NTA, asa cum o arată studiile experimentale pe animale. În general, atunci când se suspectează o asemenea patologie, puncţia-biopsie renală nu se efectuează de rutină, din cauza caracterului rapid reversibil al leziunilor, în câteva zile, faţă de una sau trei săptămâni ca în cazul celorlalte cazuri de NTA.

Mecanismele patogenice implicate sunt reprezentate de:

- vasoconstricţia renală endotelin şi adenozin dependentă ce induce o ischemie medulară, accentuate de o eventuală hipovolemie preexistentă sau de coadministrarea medicaţiei potenţial nefrotoxice;
- leziuni tubulare cauzate de generarea radicalilor liberi de oxigen.

18.10.2. Manifestări clinice şi paraclinice

Retenția azotată post administrare de substanță de contrast se instalează în general după 48-72 de ore, recuperarea funcției renale survenind după trei-cinci zile. Diureza este de cele mai multe ori conservată, iar retenția azotată este moderată, necesitând suplerea funcției renale prin dializă.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu NTA de cauză ischemică, NTIA şi boala embolilor de colesterol ce poate apărea după angiografie. Aceasta din urmă se diferențiază de nefropatia de contrast prin următoarele elemente:

- prezența leziunilor ischemice la nivelul extremităților sau a livedo-reticularis;
- eozinofilia şi hipocomplementemia tranzitorii;
- afectarea renală poate să fie manifestă după zile-săptămâni de la efectuarea angiografiei;
- evoluția este de obicei marcată de absența ameliorării funcției renale.

18.10.3. Tratament

O parte importantă a tratamentului o constituie prevenția, ce impune identificarea promptă a persoanelor cu factori de risc pentru apariția nefropatiei de contrast. Tratamentul preventiv este compus din mai multe măsuri:

- Evitarea hipovolemiei, a AINS sau a altor nefrotoxice ce pot agrava vasoconstricția renală;
- Administrarea de substanțe de contrast nonionice izo- sau hipoosmolare, preferabil în cantitare cât mai mică;
- Hidratare parenterală cu soluții saline izotone cu o rată de 1ml/kg/oră în cu 12 ore anterior şi 12 ore după procedură. Studiile clinice au demonstrat superioritatea netă a hidratării parenterale față de cea orală. La pacienții cu risc de hipervolemie, se preferă administrarea de soluții de bicarbonat izotonice, 3 ml/kgc cu o oră înainte de procedură şi 1ml/kgc/oră timp de 6 ore post procedură;
- În pofida datelor clinice conflictuale, administrarea de acetil-cisteină rămâne o practică curentă pentru prevenția nefropatiei de contrast, datorită posibilului efect de minimizare a vasoconstricției renale şi a rolului sau anti-oxidant. Doza de ACC utilizată este 1200 mg cu o zi înainte şi 1200 mg în ziua procedurii;
- Hemodializa profilactică post administrare de substanță de contrast se recomandă doar pacienților cu BCR stadiul 5 care au deja un acces vascular funcțional. La pacienții cu BCR stadiile 3-4 nu se recomandă efectuarea hemodializei/hemofiltrării profilactice post procedură.

Odată constituită, insuficiența renală post administrare de substanță de constrast trebuie tratată suportiv, încercându-se a se corecta statusul volemic sau tulburările hidro-electrolitice /acido-bazice ce pot să apară (vezi Tratamentul insuficienței renale acute). În rarele cazuri asociate cu un grad important de retenție azotată sau tulburări hidro-electrolitice/acido-bazice majore se indică efectuarea hemodializei (vezi Indicațiile de inițiere a hemodializei).

18.11. INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ LA SUBSTANŢE TOXICE

Utilizarea medicinei naturiste a crescut dramatic în ultimii ani, peste 1400 de medicamente pe bază de plante sunt comercializate în prezent în Europa. De aceea tot mai frecvent se obiectivează injuriile renale generate de diverse substanţe toxice. Astfel, administrarea tratamentelor alternative poate genera LAR prerenală, prin deshidratare secundară efectului diuretic predominant al unor planteNTA prin efectul toxic direct precum şi dezechilibre ionice amenintătoare de viaţă: hipo, hiperkaliemie, hiponatremie severă.

Consumul de ierburi chinezeşti, cel mai frecvent sub formă de tablete contra obezităţii, a fost asociat cu fibroză interstiţială extensivă şi insuficienţă renală rapid progresivă. Toxicitatea ierburilor chinezeşti este dată în principal de acidul aristolochic, dar şi de antrachinone. Aceste substanţe, pe lângă toxicitatea renală directă, pot genera acidoză tubulară renală, sindrom Fanconi şi în consecinţă hipokaliemie severă şi paralizie musculară secundară. Aceste modificări pot fi reversibile dacă sunt decelate în timp util.

Multiple alte substanţe toxice sunt incriminate în apariţia IRA. Sunt citate în literatură cazuri de IRA secundare ingestiei accidentale de lavă vulcanică, sau după administrarea unei supradoze de citrat de bismut, utilizat în tratamentul ulcerului peptic. Atitudinea terapeutică este de întrerupere a administrării toxicului asociată cu tratamentul standard al IRA în funcţie de particularităţile fiecărui caz în parte.

18.12. FEBRA HEMORAGICĂ CU SINDROM RENAL (INFECŢIA CU HANTAVIRUS)

18.12.1. Sinonime: nefrosonefrita epidemică, febra hemoragică Koreană, nefropatia epidemică.

18.12.2. Definiţie

Febra hemoragică cu sindrom renal este o zoonoză cauzată de Hantavirus şi care se manifestă clinic prin triada caracteristică *febră, trombocitopenie* şi *insuficienţă renală acută.*

18.12.3. Epidemiologie

Febra hemoragică cu sindrom renal (FHSR) şi *sindromul pulmonar hantaviral (SPH)* sunt două sindroame clinice diferite, dar nu arareori interconectate cauzate de Hantavirusuri (Familia *Bunyaviridae*, gen *Hantavirus*). Gazda virusurilor este reprezentată de rozătoarele sălbatice, infectarea producându-se prin inhalarea excretelor aerosolizate (salivă, urină, fecale) ale animalelor bolnave, inocularea la nivelul conjunctivei, la nivelul unor leziuni cutanate sau prin muşcături ale rozătoarelor. Transmiterea poate apare între animalele infectate, dar este rareori raportată între oameni.

Serotipuri diferite determină cele două sindroame clinice: Hantaan, Seoul, Dobrava, Saaremaa, Puumala – FHSR; Sin Nombre, Black Creek Canal, Bayou, New York-1 – SPH.

FHSR este descrisă clinic pentru prima dată la începutul secolului 20, dar abia în 1976 este identificat agentul etiologic. Hantaan a fost primul Hantavirus descoperit, ulterior fiind determinate și alte subtipuri. FHSR apare endemic în Asia și Europa, în timp ce SPH, recunoscut ca entitate clinică în 1993, reprezintă prototipul unei afecțiuni emergente apărând în emisfera vestică.

Există forme ușoare, ca de exemplu nefropatia epidemică determinată de Puumala, întâlnită în Scandinavia, partea vestică a Europei și a fostei Uniuni Sovietice. Formele severe sunt frecvent cauzate de Hantaan, Dobrava, Seoul și apar în Korea sau Balcani. În clinica noastră, recent au fost diagnosticate și confirmate serologic în timp real *primele cazuri* de infecție acută cu Hantavirus din România (au mai fost raportate anterior câteva cazuri diagnosticate serologic retroactiv din serurile pacienților suspecți de leptospiroză).

Risc ocupațional crescut au *agricultorii*, *muncitorii forestieri*, *îngrijitorii de animale*, *militarii*.

18.12.4. Patogenie

Creșterea permeabilității vasculare deține rolul cheie în patogeneza infecției hantavirale.

Mecanismele prin care Hantavirusurile hiperpermeabilizează celulele endoteliale și determină trombocitopenie nu sunt pe deplin înțelese. Hantavirusurile patogene inhibă funcția $\alpha v\beta_3$-integrinelor de la nivelul trombocitelor și celulelor endoteliale. Hiperpermeabilitatea vasculară apare ca răspuns la factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) care în condiții normale este reglat de β_3-integrine. Mai mult, celulele endoteliale infectate leagă trombocite la suprafața lor. Astfel, alterarea directă plachetară și recrutarea trombocitelor la nivelul patului endotelial explică trombocitopenia. Maturarea celulelor dendritice infectate cu Hantavirus pot stimula eficient raspunsul imun proinflamator al celulelor T specifice. S-a demonstrat prezența Hantavirusurilor în celulele endoteliale ale vaselor mici din majoritatea organelor, dar în mod special în plămâni (SPH) sau rinichi (FHSR).

La reducerea ratei de filtrare glomerulară contribuie *mai mulți factori*:

- afectarea permeabilității endoteliului vascular;
- nefrita interstițială acută determinată de cytokine și alți factori humorali (TNF-α);
- factori genetici (alelele HLA B8, DR3, DQ2 predispun la o evoluție mai severă, în timp ce HLA B27 se asociază cu forme mai ușoare).

La nivel renal infectarea celulelor endoteliale este predominantă în capilarele interstițiale ale medularei și rareori în celulele epiteliale tubulare. Cea mai severă afectare vasculară este în medulara externă și constă în congestie și alterarea permeabilității în fazele precoce. Începând cu tranziția către faza oligurică survine staza sanguină severă urmată de extravazare, *hemoragii interstițiale extensive*,

modificări degenerative endoteliale severe şi uneori *necroze* în medulara internă. Macrofagele şi limfocitele T citotoxice sunt celulele inflamatorii interstiţiale predominante.

Sunt citate cazuri de *proteinurie de tip glomerular* determinată de creşterea tranzitorie a permeabilităţii membranei bazale glomerulare. Aceasta pare a fi cauzată de un răspuns imunologic la infecţia virală, fapt susţinut de modificările histopatologice glomerulare minime şi de dispariţia proteinuriei în maxim 2 săptămâni. Microscopia optică poate releva uşoară hipercelularitate mononucleară şi proliferare mezangială, iar imunohistochimia poate arăta depozite de imunoglobuline şi complement în glomeruli. S-au raportat, de asemenea, glomerulonefrite mezangiocapilare la scurt timp după infecţii cu Puumala.

18.12.5. Manifestări clinice

FHSR debutează ca un *sindrom pseudogripal* şi poate progresa către *şoc*.

Incubaţia este de aproximativ 2-3 săptămâni (2-42 zile). Formele uşoare sunt adesea asimptomatice, în timp ce în formele moderate sau severe manifestările clinice pot fi diferenţiate în *cinci faze* cronologice:

- *faza febrilă*: debutează brusc şi durează 3-7 zile asociindu-se cu *cefalee*, mialgii, artralgii, greţuri, *vărsături, diaree, dureri lombare* şi *dureri abdominale;*
- *faza hipotonică*: durează de la câteva ore până la două zile
  - în a 3-a – a 4-a zi de evoluţie a bolii pot apărea hemoragii subconjunctivale, peteşii la nivelul palatului şi rash peteşial toracic, rareori hemoragii cu risc vital;
  - peste 90% din pacienţi prezintă *roşeaţă facială* mimând arsurile solare cu dermatografism;
  - 50% din pacienţi prezintă *bradicardie* relativă şi *hipotensiune* uşoară tranzitorie, în rare cazuri putând apărea chiar şoc;
- *faza oligurică*: durează 3-7 zile (începând aproximativ cu a 4-a zi de evoluţie)
  - se asociază cu greţuri şi vărsături;
  - în *10-30%* din cazuri este necesară *hemodializa;*
  - apare deseori *hipertensiunea* determinată de hipervolemia simultană;
  - aproximativ *50% din decesele* din FHSR survin în această fază;
- *faza poliurică*: durează zile-săptămâni
  - indică un prognostic bun al cazului;
  - apare odată cu dispariţia rash-ului;
  - pot apare *dezechilibre hidroelectrolitice şi infecţii secundare;*
- *faza de convalescenţă*: durează 2-3 luni, frecvent cu recuperare completă a funcţiei renale.

Aproximativ 20% din pacienţi devin obnubilaţi, dar *convulsiile* şi semne neurologice severe de focalizare apar doar în 1% cazuri. Se pot asocia *hepatita* sau *pancreatita*, de obicei forme uşoare. Afectarea multiorganică, incluzând sfera neurologică, gastroenterologică şi cardiacă, apare frecvent în FHSR cauzată de

serotipurile Hantaan şi Seoul. Spre deosebire de hantavirusurile americane care afectează primordial plămânul, pot apărea, în cazuri izolate, complicații pleurale sau sindrom de detresă respiratorie acută în infecțiile cu hantavirusuri europene care au ca principală țintă rinichiul, în special serotipul Dobrava. Mai mult, manifestări respiratorii şi anomalii radiologice pulmonare sunt citate în 30-50% din cazurile de FHSR cauzate de Puumala. Deşi Puumala determină frecvent o formă uşoară de FHSR, sunt raportate cazuri cu evoluție severă, asociind encefalomielită diseminată şi hipopituitarism.

18.12.6. Paraclinic

- *trombocitopenie, leucocitoză, proteina C reactivă crescută;*
- *retenție azotată, hematurie, leucociturie, proteinurie uneori chiar de rang nefrotic;*
- *nivele scăzute ale calciului seric;*
- în formele moderate sau severe apare *modificarea lipidelor* serice: reducere marcată a colesterolului total şi a HDL, asociată cu hipertrigliceridemie (expresie a activității citokinelor proinflamatorii);
- s-a observat o frecvență crescută a *hipopituitarismului* după recuperarea HFRS (posibil prin ischemia/infarctul şi necroza hipofizară survenite în faza de şoc);
- *transsudat peritoneal sau pleural.*

18.12.7. Diagnostic

18.12.7.1. Diagnostic pozitiv

FHSR se suspectează la pacienții cu posibilă expunere care prezintă febră, tendință la sângerări şi insuficiență renală acută.

Confirmarea infecției se face prin:

- metode directe: cultura virală sau RT-PCR accesibile doar laboratoarelor înalt specializate;
- metode indirecte: teste serologice de depistare a antigenelor sau anticorpilor:
  - sunt larg utilizate metodele de imunofluorescență (IFA) sau ELISA, Western şi strip imunoblot capabile să deceleze anticorpii specifici antihantavirus IgM şi/sau IgG;
  - un titru semnificativ al anticorpilor de tip IgM apare între a 8-a – a 25-a zi de la debutul bolii;
  - anticorpii de tip IgG pot fi determinați în 60% cazuri FHSR după a 14-a zi de la debut;
  - imunologic, hantavirusurile sunt cross-reactive şi pot fi serologic diferențiate în 2 mari subgrupuri: Hantaan(HTN)-like şi Puumala(PUU)-like; în conformitate cu recomandările OMS, antigenele ambelor virusuri trebuie utilizate pentru un diagnostic serologic corect. În funcție de cross-reactivitatea lor testele specifice HTN pot detecta de asemeni infecții cu

Dobrava sau Seoul, în timp ce testele specifice PUU pot detecta infecţii cu Tula sau virusul New World Sin Nombre;
- testul de neutralizare este considerat a fi standardul de aur al testării serologice putând discrimina diferite specii de Hantavirus.

18.12.7.2. Diagnostic diferenţial

- *leptospiroza* – o altă zoonoză caracterizată prin febră, trombocitopenie şi insuficienţă renală acută, dar care asociază şi afectare hepatică cu colestază importantă, element care lipseşte în cele mai multe cazuri de FHSR (dar nu se exclude, aşa cum există şi forme anicterice de leptospiroză);
- *sepsis;*
- *abdomen acut chirurgical* – există numeroase confuzii diagnostice cu apendicita citate în literatură din cauza asocierii durerilor abdominale cu leucocitoză şi lichid în cavitatea peritoneală; diferenţierea este obligatorie deoarece în condiţiile trombocitopeniei, intervenţiile chirurgicale se pot solda cu complicaţii hemoragice importante;
- *glomerulonefrite rapid progressive;*
- *microangiopatii trombotice (SHU/PTT).*

18.12.8. Tratament

Tratamentul FHSR constă predominant în *măsuri suportive*, importante fiind menţinerea bilanţului hidric şi corecţia dezechilibrelor hidroelectrolitice.

Unii pacienţi necesită tranzitor tratament de substituţie a funcţiei renale prin *hemodializă* (10-30% cazuri).

S-a demonstrat efectul antiviral al Ribavirinei atât *in vivo* cât şi *in vitro* prin interceptarea replicării Hantavirusului. *Terapia antivirală* este încă controversată, deşi pare a avea o valoare semnificativă dacă este administrată precoce în evoluţia bolii, reducând semnificativ mortalitatea şi riscul de a intra în faza oligurică şi de a dezvolta hemoragii.

18.12.9. Prognostic

Recuperarea completă apare frecvent în *3-6 săptămâni.*

Mortalitatea generală raportată este de *6-15%.* FHSR cauzate de Hantaan şi Dobrava au o evoluţie mai severă şi o rată de deces mai crescută, dar după vindecare nu influenţează rata de mortalitate.

Trombocitopenia severă pare a fi un parametru semnificativ de prognostic precoce pentru IRA severă subsecventă (creatinina >620 μmol/L).

Prognosticul pe termen lung este în general favorabil, deşi pot apărea sechele de tipul *hipertensiunii arteriale secundare* sau a *bolii cronice de rinichi.*

18.13. AFECTAREA RENALĂ ÎN LEPTOSPIROZĂ

18.13.1. Definiţie

Leptospiroza, o infecţie determinată de spirochete, este considerată cea mai frecventă zoonoză din lume.

18.13.2. Etiologie

Leptospirele sunt microorganisme spiralate şi subţiri, care pot fi evidenţiate doar cu ajutorul metodelor de ultramicroscopie. Genul Leptospira conţine două specii: *Leptospira biflexa* şi *Leptospira interrogans* care este patogenă la om şi include 202 serovaruri în 23 de serogrupuri.

18.13.3. Epidemiologie

Rezervorul de infecţie este reprezentat de *animalele* domestice şi sălbatice, dar şi *omul bolnav, contagios prin urină* pe durata bolii. Transmiterea infecţiei la om apare de obicei în urma contactului cu urina şi dejecţiile animalelor, apa contaminată sau solul umed. **Poarta de intrare** este reprezentată de leziuni la nivel tegumentar, la nivelul mucoaselor sau conjunctivei. Infecţia este rareori dobândită prin ingestia alimentelor contaminate cu urină sau prin aerosoli. Există anumite controverse legate de posibilitatea Leptospirei de penetrare a tegumentului intact.

Perioada de incubaţie a bolii este în medie de 7-14 zile, dar poate varia în funcţie de serotip, virulenţă, doza infectantă. Perioada de incubaţie nu are semnificatie prognostică. Infecţia poate evolua în două faze – o primă fază denumită "faza leptospiremică" sau septicemică (patogenul este prezent în sânge) şi o a doua fază denumită "faza leptospirurică" (faza imună sau organică).

18.13.4. Patogeneză. Fiziopatologie

În timpul infecţiei acute, leptospirele sunt diseminate în sânge, se multiplică la nivelul endoteliului vaselor mici, producând *leziuni de tip vasculitic*; pot fi întâlnite în toate organele în 48 de ore de la contactul infectant. Anticorpii specifici formaţi nu pot contribui la eliminarea patogenilor cantonaţi la nivelul globului ocular, la nivelul tubilor renali proximali sau la nivelul sistemului nervos central, în aceste locaţii germenii putând persista perioade îndelungate de timp (săptămâni - luni). Leptospiremia durează 4-7 zile şi dispare după aglutinarea anticorpilor.

Afectarea renală

Lezarea rinichiului survine frecvent în infecţiile cu *Leptospira icterohemoragiae*, dar şi în cele cu *L. canicola*, *L. pomona* sau *L. bataviae*. Histologic, leziunile apar aproape la toţi bolnavii, deşi sunt manifeste clinic numai la 51%. Afectarea renală poate avea loc în grade variabile – de la modificări minore ale sedimentului urinar

până la insuficienţă renală acută prin *nefrită tubulointerstiţială acută* sau *necroză tubulară acută*, dar şi prin hipovolemia severă asociată.

Mecanismele patogenice implicate sunt:

- acţiunea *citotoxică* directă a leptospirelor;
- clasica *reacţie imunoalergică* la endotoxinele leptospirelor, cu vasoconstricţie secundară;
- *ischemia tubulară* secundară tulburărilor hemodinamice, hipovolemiei;
- inhibarea directă a Na^+-K^+ATP-azei celulelor epiteliale renale, celulelor din medulara renală;
- inducerea de *căi proinflamatorii în celulele ansei Henle* din medulara renală (mTAL); adăugarea unui extract de proteine membranare de la specia de *L. shermani* într-o cultură de celule (mTAL) induce o importantă legare a ADN-ului de factorul nuclear de transcripţie NF-kB (Yang et al);
- proteinele externe membranare ale leptospirelor (OMP) pot determina *injurie tubulară şi inflamaţie prin intermediul TOLL-like receptorilor*, ce induc activarea NF-kB şi proteinkinazelor mitogen-activate (MAPKs), ducând la acumularea de chemokine şi citokine cu rol inflamator. OMP ale leptospirelor pot, de asemenea, induce activarea factorului de creştere beta/Smad transforming growth factor (TGFβ), asociat fibrozei (Yang et al, 2006).

În producerea *leziunilor glomerulare*, care sunt rare şi constau în principal din proliferare mezangială asociată cu depozite imune intramembranoase şi subepiteliale, intervin mecanisme imunologice prin complexe imune.

18.13.5. Manifestări clinice

Tabloul clinic al bolii are severitate variabilă, de la infecţii inaparente până la forme fulminante, care pot fi letale.

18.13.5.1. Leptospiroza anictерică

- *sindrom pseudogripal* (~ 90% pacienţi): cefalee intensă frontală sau retroorbitală, frisoane, febră (frecvent 40 grade Celsius) şi mialgii.
- dureri abdominale şi contractură musculară ce pot mima abdomenul acut chirurgical.
- greţuri, vărsături, diaree, congestie orofaringiană şi *sufuziunea conjunctivală.*
- *meningita limfocitară.*

18.13.5.2. Leptospiroza ictерică (boala Weil's)

- formă gravă, fatală;
- *icter*, însoţit de hepatomegalie dureroasă;
- *insuficienţă renală acută;*
- *sindrom hemoragipar*: purpură, peteşii, epistaxis, hemoragii gingivale, hemoptizii minore; decesul apare frecvent secundar hemoragiei subarahnoidiene sau gastrointestinale.

18.13.5.3. IRA este o complicație frecventă a leptospirozei icterice.

- Oliguria/ anuria pot surveni precoce;
- Anuria - semn de prognostic sever;
- Encefalopatia uremică: anorexie, vărsături, dezorientare temporo-spațială, confuzie și somnolență; apare precoce, progresează rapid spre convulsii și comă în cazurile severe;
- Funcția renală se poate ameliora; anomaliile sedimentului urinar pot persista câteva luni.

18.13.6. Examene paraclinice

- VSH crescut, fibrinogen crescut, *leucocitoză cu neutrofilie*;
- *anemie* plurifactorială (sângerări, uremie, hemoliză intravasculară), *trombocitopenie* moderată, foarte rar pancitopenie;
- *hiperbilirubinemie* cu predominența celei directe; timp de protrombină prelungit;
- *necroză hepatocelulară moderată*;
- biochimia urinară: proteinurie, piurie și hematurie macroscopică;
- creșterea retentiei azotate; frecvent hipokalemie;
- *creșterea creatinfosfokinazei* și aldolazei.

18.13.7. Diagnostic pozitiv (se bazează pe anamneză, examen clinic, paraclinic și de laborator)

Diagnosticul de laborator se face:

- bacteriologic – tehnicile cu *anticorpi fluorescenți*, mai sensibile decât microscopia cu fond întunecat.
- serologic – testul microscopic de aglutinare, testul de hemaglutinare indirectă, testul de aglutinare microcapsulară și testul ELISA-IgM; *Reacția de fixare a complementului*: creșteri de peste 4 ori a titrului de anticorpi la examinarea a 2 probe recoltate la un interval de 2-3 săptămâni este sugestivă;

În prima săptămână de boală se cercetează leptospirele în sânge și LCR, iar în a doua săptămână de boală se cercetează leptospirele în urină și se pun în evidență anticorpii specifici.

18.13.8. Tratament

Infecția cauzată de Leptospira este, în marea majoritate a cazurilor, autolimitată. Este deci discutabilă administrarea unei terapii antibiotice în leptospiroza ușoară. Totuși, dacă boala este destul de severă încât să determine prezentarea la medic și diagnosticul este confirmat, terapia antibiotică trebuie inițiată. Tratamentul cu antibiotice trebuie să fie inițiat *cât mai rapid* cu putință. Se recomandă administrarea intravenoasă de *penicilină G* (1,5 milioane UI/6 ore), ***doxiciclină*** (100 mg/12 ore),

amoxicilină sau *ampicilină* (1g/6 ore) sau *cefalosporinele* de generatia 2-3 (Ceftriaxona 1g/zi, Cefotaxim 1g/6 ore). Terapia va fi administrată pe o perioadă de 5-7 zile. Există şi cazuri în care, la câteva ore după iniţierea terapiei cu antibiotice, pacientul poate dezvolta o reacţie de tip Jarisch-Herxheimer (secundară toxinelor eliberate prin distrugerea spirochetelor, manifestată prin febră, frisoane, mialgii sau leziuni tegumentare).

În cazurile severe poate fi necesară terapia de susţinere a funcţiilor vitale, prin dializă, ventilaţie mecanică sau transfuzii de produse sanguine.

Cele mai multe cazuri de mortalitate au fost raportate în rândul pacienţilor vârstnici sau cu sindrom Weil; din fericire, cei mai mulţi pacienţi cu forme moderate de boală pot fi recuperaţi cu succes din punct de vedere medical. Un studiu publicat de Covic et al în 2003 arăta că leptospiroza cu IRA are o evoluţie severă, complicată frecvent cu insuficienţă multiplă de organe şi deces în circa 1/3 din cazuri. Cel mai nefavorabil prognostic l-au avut pacienţii cu diateză hemoragică şi afectare cerebrală.

Chimioprofilaxia – doxicilina, 200 mg, o dată la şapte zile – poate fi aplicată în cazul personalului militar, care prezintă risc crescut de infecţie. O deosebită atenţie va fi acordată prevenirii apariţiei leptospirozei la femeile însărcinate, eliminând astfel riscul de moarte fetală. Nu a fost încă demonstrată eficacitatea unui vaccin uman antileptospire.

Bibliografie selectivă

- Abosaif N.Y., Tolba Y.A., Heap M., et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model applicability,sensitivity, and predictibilaty. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1038-1048.
- Agraharkar M., Safirstein R.L.: Pathophysiology of acute renal failure. In: Greenberg A, Coffman T, eds. *Primer on Kidney Diseases. 3rd ed.* San Diego, Calif: Academic Press; 2001: 243-86.
- Bagshaw, S. M. *et al.* Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J. Crit. Care* 2009;24: 129–140.
- Bihorac A., Yavas S., Subbiah S., et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery. *Ann Surg.* 2009;249(5):851-858.
- Briguori C., Airoldi F., D'Andrea D., Bonizzoni E., Morici N., Focaccio A., et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.*2007; 115:1211 -1217.
- Brown J.R., Block C.A., Malenka D.J., O'Conner G.T., Schoolwerth A.C., Thompson C.A. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2009;2:1116 –24.
- Brown R. O. et al. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition support in adult acute and chronic renal failure. *J Parent Enteral Nutr* 2010;34:366.
- Burdmann E. A., Chakravarthi R. Et al Peritoneal Dialysis in Acute Kidney Injury: lessons learned and applied *Seminars in dialysis* 2011; 24:149 – 156.

- Cano N., Fiaccadori E., Tesinsky P. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr* 2006; 25: 295-310.
- Cengiz N., Uslu Y., Gök F., Anarat A. Acute renal failure after overdose of colloidal bismuth subcitrate. *Pediatr Nephrol.* 2005 Sep;20(9):1355-8. Epub 2005 Jun 10.
- Clarkson M. R., Friedewald J. J., Eustace J. A., Rabb H.: Acute Kidney Injury in Barry M. Brenner (ed) "*Brenner & Rector's The Kidney*" (8th ed) 2008 Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
- Coca S. G. Acute Kidney Injury in elderly persons.*Am J Kidney Dis* 2010;56:122-131.
- Covic A. *et al.* A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ;18: 1128–1134.
- Covic A., Gusbeth-Tatomir P., Goldsmith D. J. A., Volovat C., Covic M. Acute renal failure consecutive to leptospirosis in 58 cases: a retrospective 5-year study in Moldova. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: Abstracts Supplement 1, 37–38.
- Daugirdas J., Ross E. A., Nissenson A. R. Acute hemodialysis prescription in: Daugirdas, *Handbook of Dialysis* (4th ed).Lippincott,Philadelphia 2007.
- Devarajan P.,Ronco C, Bellomo R, Kellum JA (eds): Emerging biomarkers of acute kidney injury in Acute Kidney Injury. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2007, vol. 156, pp 203-212.
- Erickson T. B., Aks S. E., Zabaneh R., Reid R. Acute renal toxicity after ingestion of Lava light liquid. *Ann Emerg Med.* 1996 Jun;27(6):781-4.
- Ferluga D., Vizjak A. Hantavirus Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1653–1658.
- Fiaccadori E., Cremaschi E. Nutritional assessment and support in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 474-480.
- Fiaccadori E., Regolisti G., Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. *NDT Plus* 2010; 3: 1-7
- Finfer, S. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.*2004; 350: 2247–2256.
- Grafft C., Gunderson H., Langman L. et al.: High-dose continuous venovenous hemofiltration combined with charcoal hemoperfusion for methotrexate removal.*NDT Plus* 2011(4):87-89.
- Griesdale D. .E. G., de Souza R. J., van Dam R. M., et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180(8):821-7.
- Herghet-Rosenthal S., Maargraf G., Hussing J., Goring F., Pietruck F., Janssen O., Philip T., Kribben A. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115-1122.
- Ichimura T., Hung C. C., Yang S. A., Stevens J., Bonventre J. V. Kidney injury molecule 1 : a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced real injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F552-F563.
- Karvellas C. J., Farhat M. R., Sajjad I. et al.A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis *Critical Care* 2011;15:R72.
- Kaye K. M. Infectious diseases; Hantavirus Infection. In: The Merck Manuals Online Medical Library (Porter RS, Kaplan JL). Merck Sharp & Dohme Corp. 2009.

Available via *http://www.merckmanuals.com/professional* Cited March 2011.

- Kellum J. (eds). Continuous renal replacement therapy. *Oxford University Press*, New York,2010.
- Lafrance J. P., Djurdjev O., Levin A. Incidence and outcome of acute kidney injury in reffered chronic kidney disease cohort. *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:2203-2209.
- Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006 ;2 :364-377.
- Landoni G., Biondi-Zoccai G. G., Tumlin J. A., et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2007;49:56–68.
- Lewis J., Salem M. M., Chertow G. M., Weisberg L.. S., McGrew F., Marbury T. C., Allgren R. L.: Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis* 36: 767–774, 2000.
- Liangos O., Perianayagam M. C., Vaidya V. S. et al Urinary N-Acetyl-β (D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute Renal Failure *Am Soc Nephrol* 2007;18: 904-912.
- Lopes A., Gonçalves S., Jorge S., M Raimundo M., Resende L., Lourenço F., Lacerda J. F. Martins C., do Carmo A., Lacerda J. M. F., Prata M. M. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduced intensity conditioning haematopoietic cell transplantation on long-term survival. Bone *Marrow Transpl* 2008;42:619-626
- Miettinen M. H., Mäkelä S. M., Ala-Houhala I. O. et al. Tubular proteinuria and glomerular filtration 6 years after puumala hantavirus-induced acute interstiţial nephritis. *Nephron Clin Pract.* 2009; 112(2):c115-20.
- Mishra J. et al. Neutrophil gelatinase associated- lipocalin(NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.
- Molitoris B., Melnikov V., Okusa M. D., Himmelfarb J. Techology insight : biomarker development in acute kidney injury – what can we anticipate ? *Nature Clinical Practice Nephrology* 2008 ;4 :154-165.
- Murugan R., Kellum J. Acute kidney injury:what's the prognosis ?. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:209-217.
- Nigwekar S. U., Navaneethan S. D., Parikh C. R., Hix J. K. Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006028. DOI: 10.1002/14651858.CD006028.pub2.
- Parikh C., Abraham E., Ancukiewicz M., Edelstein C., for the Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network . Urine Il-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3046-3052.
- Parikh C. R., Jani A., Mishra J., Ma Q., Kelly C., Barasch J., Edelstein C. L., Devarajan P. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantion *Am J Transpl* 2006;6:1639-1645.
- Ronco C, Bellomo R,Kellum J(eds). Critical Care Nephrology (second ed). Saunders, Philadelphia, 2009.
- Schiffl H., Fischer R. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy *Nephrology Dialysis* Transplantation 2008 23(7):2235-2241.
- Schrier R. W., Edelstein C. L., Acute Kidney Injury: Patogenesis, Diagnosis şi Management in Schrier RW (ed) "Renal and Electrolyte Disorders"7thed. *Wolters Kluwer/Lippincott Williams &Wilkins* 2010 Chap. 10, p325-389.

- Sezai A., Hata M., Wakui S., Niino T., Takayama T., Hirayama A., Saito S., Minami K.: Efficacy of continuous low-dose hANP administration in patients undergoing emergent coronary artery bypass grafting for acute coronary syndrome. *Circ J* 71: 1401–1417, 2007.
- Sharfuddin A. A., Molitoris B. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:189-200.
- Shaw A., Swaminathan M., Stafford-Smith M. Cardiac surgery-associated acute kidney injury : putting together the piece of the puzzle. *Nephron Physiol* 2008;109:55-60.
- Suputtamongkol, Y., Niwattayakul, K., Suttinont, C., et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1417.
- Taber S., Mueller B., Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin* 2006;22:357-374.
- Thakar, C. V., Christianson, A., Freyberg, R., Almenoff, P. & Render, M. L. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit. Care* Med. 2009;37:2552–2558.
- The NICE-SUGAR Investigators: Intensive vs. conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13): 1283-1297.
- The RENAL replacement therapy study investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627:1638
- Trachtman H, Christen E, Cnaan A, Patrick J, Mai V, Mishra J, Jain A, Bullington N, Devarajan P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in D+HUS : A novel marker of renal injury. *Pediatr Nephrol* 2006;21:989-994.
- Triverio P. .A., Martin P. Y., Romand J. Long-term prognosis after acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transpl* 2009 24(7):2186-2189.
- Tumlin J. A., Finkel K. W., Murray P. T., et al. Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2005;46:26–34.
- Uchino, S., Bellomo, R., Goldsmith, D., Bates, S. & Ronco, C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit. Care Med.* 2006;34:1913–1917.
- Vaidya V. S., Ramirez V., Ichimura T., Bobadilla Na, Bonventre J. V. Urinary KIM-1 : a sensitive, quantitative biomarker for the detection of kidney tubular injury . *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F517-529.
- Van Wert R., Friedrich J. O., Scales D. C. et al. for the University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. High- dose renal replacement therapy for acute kidney injury :systematic review and meta-analysis.*Crit Care Med* 2010; 38:1360-1369.
- Vanherweghem J. L., Depierreux M., Tielemans C., et al. Rapidly progressive interstițial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993;341: 387-91.
- Vinsonneau C. et al. Continuous veno-venous hemodiafiltration versus intermittent hemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre radomised trial. *Lancet* 2006; 368:379-385.
- Wagener G., Minhaz M., Mattis F. A. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2011) 26 (5): 1717-1723.
- Yang S. S., Chu P., Lin Y. F., Chen A., Lin S. H. Aristolochic acid-induced Fanconi's

syndrome and nephropathy presenting as hypokalemic paralysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Mar;39(3):E14.

- Zappitelli M., Washburn K., Arikan A. A., Loftis L., Qing M., Devarajan P., Parikh C., Goldstein S. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11(4):R 84.
- Zhang Y., Woodward V. K., Shelton J. M., et al: Ischemia-reperfusion induces G-CSF gene expression by renal medullary thick ascending limb cells in vivo and in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F1193-F1201.
- Zhenqiang B., Pierre B.. H. Formenty, Roth C. E. Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Developing Countries.* 2008; 2(1):3-23.

CAPITOLUL 19

BOALA CRONICĂ DE RINICHI

19.1. DEFINIŢIE ŞI STADIALIZARE

Boala cronică de rinichi (BCR) este o *noţiune epidemiologică* ce porneşte de la ideea că afectarea persistentă a rinichilor poate fi consecinţa a numeroşi factori etiologici, dar că, indiferent de etiologie, această afectare are un *potenţial evolutiv*, constând în *pierderea progresivă a populaţiei de nefroni şi a funcţiei renale*. Începând de la un anumit nivel critic al deteriorării RFG (aprox. < 60 ml/min/1,73m^2), intervenţia mecanismelor adaptative renale şi sistemice devine nocivă, determinând distrugerea continuă a nefronilor restanţi, chiar şi în situaţiile în care factorul etiologic iniţial a fost îndepărtat. Degradarea funcţiei renale devine din acest moment inexorabilă şi poate ajunge în final la insuficienţă renală cronică terminală (IRCT). La baza elaborării conceptului de BCR a stat tocmai necesitatea de *prevenire a IRCT*, stadiu în care se impune introducerea *terapiei de supleere renală*. Pe de altă parte, s-a demonstrat că BCR reprezintă şi un factor de risc semnificativ pentru morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară, astfel încât depistarea şi tratarea precoce a BCR are drept scop şi *reducerea riscului cardiovascular* la aceşti pacienţi.

BCR a fost definită de NKF–KDOQI (*National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* din SUA) ca „*o afectare renală persistentă (cu durata mai mare de 3 luni) şi/sau o reducere persistentă a funcţiei renale (RFG < 60 ml/min/1,73 m^2, de asemenea cu durata mai mare de 3 luni), indiferent de etiologie*".

Afectarea renală se poate exprima fie prin *leziuni anatomopatologice* evidenţiate la biopsia renală, fie prin anomalii ale unor *teste de laborator* sanguine sau urinare, fie prin *anomalii imagistice* renale. Întrucât biopsia renală este o metodă invazivă, indicată doar în anumite cazuri, BCR este de cele mai multe ori evidenţiată în practică prin teste precum examenul biochimic al urinii (cel mai frecvent, prin prezenţa proteinuriei), examenul microscopic al sedimentului urinar (de exemplu, hematurie, leucociturie sau cilindrurie) sau explorări imagistice (anomalii ecografice, urografice etc.). Determinarea creatininei serice şi estimarea RFG pe baza acesteia, alături de examenul biochimic al urinii (cu ajutorul bandeletelor urinare reactive), sunt metode sensibile, specifice şi, în acelaşi timp, simple, neinvazive şi puţin

costistoare, motive pentru care sunt şi cele mai recomandate şi utilizate pentru depistarea BCR la persoanele cu risc. Estimarea RFG se face cel mai frecvent prin formula MDRD-4, care include 4 factori – creatinina serică, vârsta, sexul şi rasa:

eRFG (ml/min/1,73m^2) = 186 × creatinina $^{-1,154}$ × varsta$^{-0,203}$ × 0,742 (pt. sexul feminin) × 1,210 (pentru rasa neagră)

Conform NKF–KDOQI, BCR se clasifică în *5 stadii* (tabelul 1).

Această stadializare are la bază ideea că BCR este o afecţiune cu *potenţial progresiv*; persoanele cu RFG între 89-60 ml/min/1,73m^2, dar fără alte semne de afectare renală, nu sunt considerate ca având BCR, deoarece în prezent nu există dovezi privind tendinţa de progresie spre IRCT a acestei categorii.

19.2. EPIDEMIOLOGIE

Prevalenţa BCR în populaţia generală în diverse ţări ale lumii este situată cu aproximaţie între 10% şi 20% (tabelele 2 şi 3). În SUA, studiile epidemiologice naţionale NHANES au arătat o creştere cu aproape 50% a acestei prevalenţe în perioada 1999–2004 (16,8%) faţă de 1986–1994 (11,1%).

Prevalenţa BCR este şi mai mare în cadrul unor grupe de pacienţi cu risc crescut. De exemplu, analiza datelor din studiile WOSCOPS, CARE şi LIPID (n = 19.737 cazuri) a evidenţiat prezenţa BCR la 23,6% dintre bolnavii cu diabet zaharat. În România, BCR a fost depistată la 45,5% dintre pacienţii unui centru antidiabetic (n = 646), la 34,1% dintre cei spitalizaţi cu accidente vasculare cerebrale în cursul unui an într-o clinică de neurologie (n = 1.090) şi la 34,4% din cei cu afecţiuni cardiovasculare internaţi într-un serviciu de cardiologie (n = 467).

Proporţia pe plan mondial a pacienţilor trataţi prin terapii de epurare extrarenală s-a dublat la fiecare 10 ani în ultimele două decenii. Datele din numeroase registre naţionale de dializă sugerează faptul că această evoluţie se explică mai ales prin creşterea incidenţei nefropatiei diabetice şi a bolilor vasculare renale (nefroscleroza hipertensivă şi nefropatia ischemică). Sporul populaţiei dializate a fost şi mai accentuat în România; astfel, numărul pacienţilor trataţi prin hemodializă cronică a crescut de la 424 în 1991 la 8.859 în 2010, iar numărul celor trataţi prin dializă peritoneală şi transplant renal a crescut şi mai spectaculos.

Studiile NHANES au arătat că prevalenţa stadiilor incipiente şi medii ale BCR (1-3) este mult mai mare comparativ cu stadiile avansate (4-5) (tabel 4). Acest lucru se datorează probabil mortalităţii foarte ridicate a bolnavilor cu BCR moderată, mortalitate atribuită în aproape jumătate din cazuri complicaţiilor cardiovasculare; cu alte cuvinte, aceşti pacienţi au un risc mare de a deceda înainte de a ajunge la BRCT. Rata mortalităţii în stadiul de BRCT este şi mai ridicată; astfel, riscul de deces al unui pacient dializat cu vârsta între 25 şi 34 de ani este similar cu cel al unei persoane fără BCR în vârstă de 75-85 de ani.

În condiţiile creşterii alarmante a prevalenţei BCR, această mortalitate excesivă,

precum şi costurile foarte mari ale terapiilor de supleere renală, au facut ca, în ultimii ani, în multe state occidentale (SUA, Canada, Australia, unele ţări vest-europene), BCR să fie recunoscută şi tratată ca o problemă majoră de sănătate publică. Această abordare a inclus implementarea unor programe naţionale de depistare şi tratament precoce al BCR, iar rezultatele acestor programe par să se reflecte deja într-o oarecare tendinţă de scădere a incidenţei cazurilor de BRCT adresate centrelor de dializă.

Tabelul 1. Clasificarea BCR.

Stadiul	Descriere	RFG (ml/min/1,73m^2)
1	Afectare renală cu RFG normală sau crescută	≥ 90
2	Afectare renală cu scădere uşoară a RFG	89–60
3	Scădere moderată a RFG	59–30
4	Scădere severă a RFG	29–15
5	BRCT	< 15 (sau dializă)

Tabelul 2. Prevalenţa BCR în câteva ţări ale lumii.

Ţara	Studiul	Prevalenţa (%)
SUA	NHANES 1999–2004	16,8
Australia	Chadban et al. (AUSDIAB)	14,1
Norvegia	Hallan et al. (HUNT II)	10,2
Spania	Otero et al. (EPIRCE)	12,7

Tabelul 3. Prevalenţa BCR stadiile 3–5.

Ţara	Studiul	Prevalenţa (%)
Mexic	Amato et al.	8,0
Italia	Cirillo et al.	6,4
Elveţia	Nitsch et al.	8,1
România	Covic, Schiller et al.	11,7

Tabelul 4. Prevalenţa pe stadii a BCR în SUA.

Studiul	Total	Stadiu 1	Stadiu 2	Stadiu 3	Stadiu 4	Stadiu 5
NHANES 88-94	11,1%	3,3%	3%	4,4%	0,2%	0,2%
NHANES 98-04	16,9%	5,7%	5,4%	5,4%	0,2%	0,2%

19.3. PROGRESIA BOLII CRONICE DE RINICHI

În pofida multiplelor progrese înregistrate în medicină în ultimii 50-60 de ani, în prezent sunt relativ puține tratamente eficiente pentru bolile renale cronice, astfel încât mare parte din ele evoluează inexorabil către BRCT. Odată instalată afectarea renală cronică, aceasta are tendința de a progresa, chiar dacă factorul etiologic ce a declanşat leziunea renală primară a fost înlăturat. Alteori, acel factor etiologic persistă, întreținând astfel evoluția BCR, rata progresiei fiind însă variabilă în funcție de patologia subiacentă şi de numărul / magnitudinea factorilor de risc. Este deci foarte important de recunoscut precoce aceşti factori, de identificat pe cei potențial modificabili, pentru a încetini astfel degradarea funcției renale.

19.3.1. Definirea progresiei bolii cronice de rinichi

Cuantificarea progresiei BCR presupune parcurgerea mai multor etape:

- Obținerea a cel puțin 3 valori estimative ale ratei de filtrare glomerulare (RFG) pe o perioadă de minim 3 luni;
- În cazul persoanelor nou diagnosticate cu BCR, o nouă determinare a RFG trebuie realizată într-un interval de maxim 2 săptămâni, pentru a exclude o posibilă insuficiență renală acută (reversibilă);
- Progresia BCR este definită de obicei ca un declin al RFG $\geq$ 5ml/min/1,73m^2 în timp de 1 an, sau >10ml/min/1,73 m^2 în 5 ani;
- Rata de declin a funcției renale trebuie interpretată diferit, în funcție de gradul inițial de afectare renală cronică şi de probabilitatea ca o metodă de substituție renală să devină necesară într-un viitor apropiat sau previzibil. De exemplu, o rată de declin a funcției renale de 5 ml/min/1,73 m^2 pe an este mai problematică la un pacient tânăr cu RFG actuală de 30 ml/min/1,73m^2 decât în cazul unui pacient vârstnic cu o RFG de 60 ml/min/1,73m^2.

19.3.2. Factori de risc pentru progresia bolii cronice de rinichi

În general, se consideră că progresia BCR este legată, pe de o parte, de activitatea factorilor etiologici, iar pe de altă parte de o serie de factori patogenici comuni, precum hipertensiunea intraglomerulară, proteinuria, acidoza metabolică, alterarea vaso-reglării intrarenale etc. Până în prezent însă, există puține date care să cuantifice rata de progresie dintr-un stadiu al BCR în altul. După unii cercetători, rata de tranziție din stadiul 3 sau 4 de BCR în stadiul 5 este de aproximativ 1,6% pe an, iar trecerea de la stadiul 2 la stadiile 3 şi 4 de BCR, conform celebrului *Framingham Heart Study*, survine într-o proporție de 0,5 % pe an.

19.3.2.1. Factori de risc nemodificabili

19.3.2.1.1. Factorii genetici

O serie de factori genetici par să influențeze răspunsul imun, inflamația, ateroscleroza şi fibrogeneza, contribuind astfel la progresia BCR. Această ipoteză este susținută în mod

indirect de observația ca aproximativ un sfert din pacienții dializați au rude de gradul I cu BCR. În plus, s-a remarcat faptul că membrii unei familii de pacienți cu BCR (de ex. cu boală polichistică renală, nefropatie diabetică sau chiar glomerulopatii primitive) prezintă, în general, o rată similară de degradare a funcției renale. Sunt incriminate mai multe gene, polimorfismul inserție/deleție al genei enzimei de conversie a angiotensinei fiind cel mai studiat; subiecții cu genotipul deleție-deleție (DD) prezintă cel mai mare risc de progresie. Un alt exemplu îl reprezintă polimorfismul genei apolipoproteinei E (Apo-E), care, prin creşterea riscului de aterogeneză, poate contribui la progresia BCR. Astfel, prezența genei Apo-E εII este asociată cu un nivel seric crescut de LDL-colesterol şi de trigliceride, în timp ce prezența alelei Apo-E εIV se asociază cu un nivel crescut de HDL-colesterol şi scăzut de trigliceride.

19.3.2.1.2. Sexul masculin se asociază cu o susceptibilitate crescută pentru BCR, dar şi cu o progresie mai rapidă către stadiul terminal al acesteia, indiferent de boala cauzală. Nu este clar dacă acest fapt se datorează acumulării unor factori de risc cardiovascular şi renal suplimentari față de femei sau îşi are originea într-o susceptibilitate genetică particulară a sexului masculin.

19.3.2.1.3. Vârsta reprezintă un alt factor de progresie, indiferent de natura bolii renale primare (glomerulară, tubulo-interstițială sau vasculară). Majoritatea pacienților care ating stadiul terminal al BCR sunt pacienți vârstnici. Explicația ar putea rezida în procesul de senescență renal şi în acumularea cu vârsta a unui număr crescut de factori de progresie (vezi capitolul *„Afectarea renală la vârstnic"*). O excepție o reprezintă nefropatia diabetică asociată cu diabetul zaharat tip 1, la care progresia BCR este mai rapidă la pacienții mai tineri.

19.3.2.1.4. Greutatea mică la naştere, considerată inițial un factor de risc doar pentru afectarea cardiovasculară şi pentru apariția DZ tip 2, s-a dovedit a fi predictivă şi pentru apariția şi progresia BCR. Date recente relevă că prematuritatea şi deficitul de creştere intrauterină se asociază la adult cu o masă nefronică redusă, dezvoltarea albuminuriei şi reducerea RFG.

19.3.2.2. Factori de risc modificabili

19.3.2.2.1. Proteinuria reprezintă un factor de risc major, influențabil farmacologic, al progresiei BCR, nivelul proteinuriei reprezentând un *predictor precoce* al disfuncției renale: cu cât proteinuria este mai importantă, cu atât riscul de progresie al BCR este mai mare. Printre mecanismele incriminate se numără: a) hiperexpresia citokinelor şi chemokinelor inflamatorii, a factorilor de creştere, a TGF-β şi a endotelinei prin injuria celulelor tubulare şi a interstițiului, cu infiltrat inflamator interstițial consecutiv şi finalmente, fibroza tubulointerstițială; b) toxicitatea tubulară directă a unor proteine (ex: complement, LDL oxidat, IGF-1, specii de fier).

Reabsorbția proteinelor la nivelul tubului proximal se realizează prin intermediul a doi receptori cu rol major în endocitoză: megalina şi cubilina. Aceşti receptori sunt

exprimaţi la nivelul marginii în perie a celulelor tubulare proximale şi intervin în reabsorbţia multor proteine (inclusiv proteine *carrier* cu rol în transportul şi preluarea celulară a vitaminelor şi lipidelor). Megalina (aparţinând familiei LDL-receptorilor) acţionează ca receptor pentru albumină, insulină, prolactină şi proteine de legare a vitaminelor şi, totodată, mediază internalizarea şi transportul intracelular al cubilinei care leagă albumina, transferina, lanţurile uşoare de IgG. De mare interes este faptul că endocitoza albuminelor este limitată de inhibitorii de HMG-CoA reductază (statine) care intervin în interacţiunea dintre proteine şi complexul megalină-cubilină. Acest efect inhibitor al statinelor poate fi prevenit prin co-administrarea de mevalonat (produsul de conversie al HMG-CoA).

Efectul nefrotoxic al proteinelor plasmatice filtrate rămâne însă controversat, până în prezent neputându-se identifica proteinele *specifice* responsabile de efectele tubulotoxice. Mai puţin contradictorii sunt datele referitoare la rolul citokinelor şi chemokinelor al căror efect la nivel tubulo-interstiţial este demonstrat.

Dintre mecanismele responsabile de afectarea interstiţială indusă proteinuriei, *activarea proteinelor sistemului complement* la nivelul tubului proximal are un potenţial proinflamator major. Diverşi compuşi ai complementului sunt filtraţi în urma alterării barierei membranare glomerulare, ceea ce conduce la apariţia depozitelor de C3 şi formarea complexului de atac C5b-9 la polul luminal, precum şi la acumularea de C3 în celulele tubului proximal. Ca urmare, inhibitorii complementului în nefropatiile asociate cu proteinurie reprezintă o perspectivă terapeutică foarte atractivă.

19.3.2.2.2. Hipertensiunea arterială (HTA) poate reprezenta atât o cauză, cât şi un efect al bolii renale, fiind prezentă la peste 90% din pacienţii cu BCR. O creştere moderată a valorilor TA creşte riscul de boală renală în cazul pacienţilor fără proteinurie, hematurie sau RFG redusă, acest risc fiind net crescut la pacienţii cu HTA severă sau malignă. Odată constituită afectarea renală cronică, HTA reprezintă un factor major de progresie, rata progresiei fiind cu atât mai mare cu cât hipertensiunea este mai severă.

Hipertensiunea intraglomerulară rezultată din transmiterea presiunii arteriale sistemice sau din cauza diverselor patologii glomerulare poate fi nefavorabilă pe termen lung. Hipertrofia „nefronilor restanţi" după o injurie renală persistentă în încercarea de a restabili filtrarea glomerulară sau vasodilataţia intrarenală întâlnită în diabetul zaharat reprezintă câteva din mecanismele implicate în patogeneza hipertensiunii intraglomerulare. Se produc astfel leziuni glomerulare via numeroase **mecanisme**:

- Leziuni endoteliale directe;
- Creşterea *stress*-ului parietal al capilarelor glomerulare ce poate conduce la leziuni focale de denudare endotelială care permit un flux crescut de apă şi solviţi la acest nivel; totuşi, substanţele cu masă moleculară mare, precum IgM, fibrinogenul sau complementul, nu pot trece de membrana bazală glomerulară, rămânând sechestrate în spaţiul subendotelial;
- Creşterea presiunii la nivelul mezangiului; aceasta poate stimula producţia de citokine inflamatorii, precum TGF-beta sau PDGF, şi a expansiunii mezangiale.

Mecanismele prin care HTA este implicată în progresia bolii renale sunt determinate de severitatea HTA sistemice, gradul cu care aceasta este transmisă la microvascularizația renală (gradul de afectare al autoreglării renale) și factorii de susceptibilitate locală.

În condiții fiziologice, fluxul plasmatic renal (FPR) prezintă modificări minime la variații mari ale presiunii arteriale sistemice medii (PAM = 80 – 160 mmHg). Creșterea TA peste această limită conduce la vasoconstricția arteriolei aferente glomerulare pentru a menține constantă presiunea capilară glomerulară. Dacă PAM >160 mmHg sau mecanismul de autoreglare este alterat ca rezultat al bolii renale, între TA sistemică și presiunea capilară glomerulară se stabilește o relație lineară de proporționalitate directă. Presiunea crescută în vascularizația renală conduce la hipertrofia capilarelor glomerulare și a celulelor mezangiale, ceea ce, la rândul său, induce un proces reparator mediat de citokine fibrogenetice și angiotensina II. Injuriile repetitive și procesele reparatorii conduc la glomeruloscleroză.

Angiotensina II (Ang II) deține rolul central în patogeneza injuriei progresive renale și este astfel principala țintă logică terapeutică în încetinirea progresiei BCR. Deși este un important mediator al modificărilor hemodinamice maladaptative glomerulare care apar secundar pierderii de nefroni funcționali, Ang II exercită și *efecte non-hemodinamice* semnificative în medierea progresiei bolii renale. Acestea includ:

- Lezarea nefronului produsă direct de către aldosteron;
- Creșterea filtrării proteinelor plasmatice;
- Stimularea stresului oxidativ;
- Producerea de citokine, chemokine, TGF-β;
- Creșterea expresiei moleculelor de adeziune.

Mediatorii menționați sunt responsabili de proliferarea celulelor mezangiale, creșterea sintezei proteinelor matricei extracelulare, stimularea producției de PAI-1 (*plasminogen activation inhibitor-1*) de către celulele musculare netede endoteliale și vasculare, precum și activarea macrofagelor și stimularea fagocitozei.

19.3.2.2.3. Controlul glicemic. Nu există niciun dubiu în legătură cu rolul controlului glicemic insuficient în *inițierea* nefropatiei diabetice la pacienții susceptibili. În schimb, studiile privind impactul controlului glicemic în *progresia* nefropatiei diabetice au dat rezultate contradictorii. Totuși, cele mai noi studii sugerează rolul controlului glicemic insuficient (Hb glicozilată în mod constant >7%) în progresia mai rapidă a nefropatiei diabetice, atât în DZ tip 1, cât și în tipul 2 (vezi capitolul *„Nefropatia diabetică"*).

19.3.2.2.4. Acidoza metabolică reprezintă o complicație frecventă a BCR, majoritatea ghidurilor terapeutice recomandând tratamentul ei atunci când rezerva alcalină este sub 22 mmol/l. Acidoza metabolică nu este doar o consecință, ci și un factor de progresie a bolii renale cronice prin stimularea fibrozei interstițiale via secreția inadecvată de endotelină. În consecință, tratamentul acidozei metabolice asociate cu un clearance de creatinină scăzut poate încetini progresia bolii de rinichi, acest efect fiind sinergic cu controlul valorilor tensiunii arteriale. Bicarbonatul de sodiu este

preferat citratului de sodiu, deoarece acesta din urmă poate stimula absorbţia intestinală de aluminiu cu efecte nefavorabile asupra metabolismului mineral osos.

19.3.2.2.5. Dislipidemia este frecventă la pacienţii cu boală renală cronică, în special la cei cu sindrom nefrotic. În plus faţă de stimularea dezvoltării aterosclerozei sistemice, studii experimentale au evidenţiat rolul patogenic al anomaliilor metabolismului lipidic în patogeneza glomerulosclerozei şi a fibrozei tubulo-interstiţiale. În sprijinul acestei ipoteze sunt observaţiile experimentale pe animale de laborator ce au demonstrat pe de o parte că hipercolesterolemia favorizează leziunile glomerulare, în timp ce tratamentele hipolipemiante cu statine încetinesc rata de progresie a bolii renale. În plus, statinele pot acţiona independent de scăderea nivelului lipidelor plasmatice prin inhibarea proliferării celulelor mezangiale sau a citokinelor proinflamatorii. Aceste date au fost confirmate în studii clinice la pacienţi renali diabetici şi non-diabetici, progresia BCR fiind mai rapidă la cei cu niveluri crescute ale colesterolului total, LDL-colesterolului şi apo B- lipoproteinei.

19.3.2.2.6. Hiperuricemia asimptomatică este întâlnită frecvent în populaţia generală, fiind considerată de obicei o entitate benignă, şi ca atare nefiind tratată. Totuşi, în prezent numeroase studii au arătat o asociere cauzală între nivelurile crescute ale acidului uric şi hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, diabetul zaharat sau bolile cardio-vasculare. Deşi acidul uric pare a fi doar un *marker* al afectării renale cronice din cauza excreţiei sale urinare scăzute, hiperuricemia *per se* poate favoriza progresia bolii renale cronice prin scăderea perfuziei renale secundar proliferării celulelor musculare netede din arteriola aferentă. Tratamentul energic al hiperuricemiei cu allopurinol pare deci a avea efecte benefice asupra ratei de filtrare glomerulară prin scăderea tensiunii arteriale, a insulino-rezistenţei sau a inflamaţiei sistemice.

19.3.2.2.7. Aldosteronul poate contribui la progresia bolii renale în urma stimulării excesive a receptorilor mineralocorticoizi, fapt ce determină remodelare vasculară şi fibroză interstiţială. Administrarea de antagonişti ai receptorilor mineralocorticoizi poate oferi un grad de protecţie însă cu riscul de inducere a hiperkaliemiei.

19.3.2.2.8. Retenţia de fosfaţi. Creşterea nivelului fosforului seric apare încă din stadiile precoce de afectare renală. Pe lângă efectele negative pe metabolismul osos, retenţia de fosfaţi contribuie de asemenea în mod negativ la progresia bolii cronice de rinichi. Mecanismul patogenic incriminat ar fi stimularea precipitării de fosfat de calciu în interstiţiul renal cu efecte proinflamatorii ce induc fibroză interstiţială şi atrofie tubulară. Totuşi până în prezent nu există date certe care să ateste o relaţie cauză-efect a retenţiei de fosfaţi asupra funcţiei renale, deşi optimizarea nivelului fosforului seric reprezintă o ţintă terapeutică la pacienţii cu boală renală cronică.

19.3.2.2.9. Greutatea corporală. Hipertensivii supraponderali sau obezi (IMC=25-29,9 kg/m^2, respectiv ≥30 kg/m^2) prezintă un risc mai mare de a dezvolta proteinurie şi, ulterior, reducerea RFG. Relaţia greutate corporală – proteinurie – reducerea

funcției renale este lineară atât la diabetici, cât și la non-diabetici. De asemenea, există o asociere clară între indicele masei corporale ≥ 25.5 kg/m^2 și riscul de progresie al pacienților cu BCR stadiile 3 și 4 către stadiul 5 (terminal), însă această relație a fost demonstrată numai la bărbați.

19.3.2.2.10. Fumatul este considerat un factor de risc important în progresia bolii renale. Pacienții hipertensivi fumători cu BCR prezintă un risc de până la 3 ori mai mare de a atinge stadiul terminal al BCR dacă sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie, și de până la 10 ori mai mare dacă sunt tratați cu alte clase de antihipertensive, în comparație cu subiecții cu BCR nefumători.

19.3.2.2.11. Drogurile „recreaționale" de tipul heroinei și al altor opiacee cresc riscul pentru atingerea uremiei cronice de câteva ori comparativ cu subiecții din populația generală care nu consumă droguri.

19.3.2.2.12. Nivelul socio-economic redus favorizează apariția și progresia BCR. Explicațiile acestui fenomen sunt gradul de adresabilitate redus la serviciile medicale, incomplianța la tratamentul medicamentos și la indicațiile medicale în general, frecvența crescută a infecțiilor etc.

19.3.2.2.13. Consumul cronic de analgezice/antiinflamatoare (mai ales în combinație) în cantități mari reprezintă atât o cauză posibilă de BCR (nefropatia analgezică), cât și de progresie accelerată a disfuncției renale, indiferent de etiologia acesteia.

19.3.2.2.14. Hiperhomocisteinemia reprezintă un factor de risc cardiovascular recunoscut. Subiecții cu BCR prezintă niveluri crescute ale homocisteinei serice în comparație cu indivizii fără afectare renală. Conform unor date din literatură, hiperhomocisteinemia reprezintă și un factor de risc pentru progresia bolii renale, fără a exista însă unanimitate în acest sens.

19.3.2.2.15. Prezența *anemiei*, conform unor date recente, reprezintă un predictor negativ al evoluției bolii renale cronice. Totuși, rolul direct al anemiei în degradarea funcției renale rămâne controversat; un studiu foarte recent a relevat faptul că riscul de progresie către uremie cronică este foarte puțin crescut de anemia *în sine*. În schimb, anemia crește riscul de boală cardiovasculară la pacienții cu un nivel seric crescut al creatininei serice, sugerând că efectul anemiei este mediat de impactul bolii CV asupra rinichiului (vezi subcapitolul *„Tratamentul anemiei în boala cronică de rinichi"*).

19.3.2.2.16. Hipoxia tubulară cronică deține un alt rol important în progresia injuriei renale, rinichiul fiind un organ sensibil la modificările aportului de oxigen (O_2) și predispus astfel la injurii hipoxice. Ischemia cronică tubulo-interstițială se poate datora vasoconstricției intrarenale sau leziunilor structurale care afectează fluxul sangvin. Leziunile glomerulare influențează în mod direct perfuzia peritubulară, iar pierderea capilarelor peritubulare are ca rezultat lezarea tubulo-interstițială (fibroză

interstiţială şi atrofie tubulară). De asemenea, pierderea capilarelor conduce şi la reducerea VEGF (factorului de creştere vascular endotelial), având drept consecinţă pierderea de celule endoteliale şi alterarea angiogenezei. În plus, s-a observat că orice leziune ischemică severă se însoţeşte de reducerea densităţii capilarelor peritubulare, urmată de scăderea pO_2 şi progresia insuficienţei renale. Mai mult, hipoxia cronică are drept consecinţă activarea fibroblastelor şi favorizarea fibrogenezei şi, de asemenea, poate induce un deficit energetic al celulelor tubulare renale, afectând astfel funcţia mitocondriilor tubulare, ceea ce favorizează apoptoza celulelor endoteliale.

În concluzie, menţinerea microcirculaţiei renale şi a unui flux sangvin optim are o importanţă majoră în prevenirea progresiei bolii renale.

19.3.2.2.17. În fine, *orice cauză de acutizare* a BCR (vezi capitolul *„Insuficienţa renală acută"*) poate determina progresia bolii renale cronice. Este binecunoscut faptul că pacienţii cu BCR prezintă un risc foarte înalt de „acutizare". Printre cauzele frecvente de IRA suprapusă peste BCR menţionăm hipotensiunea arterială, deshidratarea şi utilizarea medicaţiei care interferă cu hemodinamica intrarenală sau cu potenţial nefrotoxic (ex. gentamicina, AINS). După rezolvarea episodului acut, funcţia renală se „stabilizează" de regulă la un nivel inferior celui existent anterior agresiunii renale acute.

În concluzie, există dovezi clare care atestă faptul că hipertensiunea arterială, diabetul zaharat şi proteinuria reprezintă cei 3 factori majori implicaţi în progresia BCR. Pe lângă aceştia, o importanţă deosebită în progresie au şi medicamentele nefrotoxice utilizate cronic, dintre acestea anti-inflamatoarele non-steroidiene fiind cele mai comune. De aceea o monitorizare frecventă a funcţiei renale/abstinenţa se impune la cei ce utilizează o astfel de medicaţie şi care au o rată a filtrării glomerulare mai redusă.

19.3.3. Fiziopatologia progresiei bolii cronice de rinichi

În BCR, mecanismele adaptative şi compensatorii menţin o stare acceptabilă de sănătate până la o scădere a RFG către 10-15 ml/min, iar funcţiile excretorie şi homeostatică continuă până la reducerea RFG sub 5 ml/min. Explicaţia acestui fapt rezidă în ipoteza „nefronului intact", care afirmă că diminuarea progresivă a numărului de nefroni se însoţeşte de o creştere compensatorie a travaliului pe unitate nefronică restantă (hiperfiltrare).

Modificarea hemodinamică principală de la nivelul nefronilor restanţi este reprezentată de creşterea presiunii intraglomerulare, care determină hipertrofia glomerulară şi leziuni ale epiteliului visceral, secundare creşterii stress-ului parietal. Această hipertrofie reprezintă un răspuns la *hiperfiltrarea adaptativă*, determinată de creşterea presiunii şi debitului în capilarele glomerulare din nefronii restanţi. Vasodilataţia preglomerulară favorizează transmisia presiunilor arteriale aortice într-o structură capilară. Asocierea creşterii presiunii glomerulare pulsate şi a hipertrofiei capilare glomerulare (conform legii Laplace, tensiunea parietală = produsul dintre rază şi presiune) este responsabilă de *întinderea parietală pulsatilă*, proces ce joacă

un rol determinant în apariția leziunilor de glomeruloscleroză și de inducere a fibrinogenezei. Astfel, la acest nivel pot apărea rupturi localizate cu expunerea consecutivă a membranei bazale glomerulare și formarea de sinechii între ghemul capilar și foița parietală a capsulei Bowman. În plus, la nivelul focarelor de denudație create se produce extravazarea constituenților plasmatici în interstițiu, cu declanșarea unui proces inflamator. Proteinele de mari dimensiuni (IgM, fibrinogen, fracțiuni ale complementului) rămân sechestrate în spațiul subendotelial, determinând formarea de depozite hialine, care diminuă lumenul capilar. Sunt stimulate și celulele mezangiale ce vor produce mai multă matrice extracelulară și citokine (*transforming growth factor ß* – TGF β, *platelet-derived growth factor* – PDGF etc.), amplificând sinteza matricei și ducând la scleroză glomerulară progresivă.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) reprezintă un mediator important al modificărilor hemodinamice de la nivel glomerular în BCR, crescând presiunea intraglomerulară, secundar vasoconstricției predominante la nivelul arteriolei eferente. Pe lângă aceasta, angiotensina II are și alte efecte non-hemodinamice prin care contribuie la progresia BCR: pierderea permeabilității selective glomerulare pentru proteine, proliferare mezangială, stimularea secreției de TGF-β, activarea macrofagelor și stimularea producerii de citokine proinflamatorii și fibrogeneză, ce rezultă în urma creșterii producției de aldosteron. Utilizarea medicației care inhibă SRAA (IECA, ARA 2) permite prevenirea, stoparea sau chiar reversibilitatea progresiei BCR.

Un rol important în progresia BCR îl joacă și fibroza tubulo-interstițială, fapt datorat în principal filtrării anormale de proteine ce pot determina efecte proinflamatorii la nivel tubular, citokinelor sau hipoxiei ce poate rezulta din reducerea perfuziei la nivelul capilarelor peritubulare. Menținerea homeostaziei apei și electroliților se produce printr-o adaptare a reabsorbției și secreției tubulare:

- *Diminuarea reabsorbției apei*; în stadiul avansat (5) al BCR, orice supraîncărcare hidrică va depăși capacitatea de diluție și va determina hiperhidratare însoțită de hiponatremie; invers, o reducere a aportului hidric poate duce la deshidratare;
- *Diminuarea reabsorbției de sodiu* permite menținerea excreției de sodiu cu toată reducerea sarcinii filtrate. Excreția fracțională de sodiu (normal 0,5-1%) poate atinge 25%. Restricția sodată nu trebuie să fie severă; aceasta se justifică doar prin existența unui sindrom edematos sau a HTA. Această capacitate de adaptare poate fi depășită în caz de aport excesiv de sare;
- *Creșterea secreției de potasiu* la nivelul tubului contort distal și a tubului colector; hiperkaliemia în BCR terminală impune căutarea unui factor extrinsec;
- *Creșterea secreției nete de acid* pe unitate nefronică;
- *Diminuarea reabsorbției tubulare a fosfaților anorganici.*

Adaptările funcționale ale nefronilor, ce permit menținerea homeostaziei organismului în ciuda reducerii substanțiale a RFG, au și „costuri" ascunse, fiind astfel afirmată ipoteza de *„trade-off"* (a "compromisului"), concomitentă cu teoria nefronului intact. Teoria „compromisului" susține faptul că o adaptare nefronică în BCR poate controla și corecta o anomalie, dar într-un asemenea mod, încât se produc

modificări caracteristice sindromului uremic. Cel mai bun exemplu de „compromis" îl reprezintă creşterea secreţiei parathormonului, esenţială pentru creşterea fracţiei excretorii a fosfaţilor; care determină însă în timp hiperparatiroidism secundar, cu evoluţie posibilă către calcificări metastatice.

19.4. FIZIOPATOLOGIA SINDROMULUI UREMIC

19.4.1. Toxinele uremice

Deşi multe dintre manifestările sindromului uremic sunt atribuite dereglărilor echilibrului hidric, electrolitic şi deficienţelor endocrine, numeroase alte simptome pot fi explicate prin acţiunea substanţelor şi metaboliţilor reţinuţi din cauza alterării funcţiei excretorii. Exemplele includ encefalopatia, intoleranţa la glucoză, disfuncţia plachetară, anemia şi disfuncţia leucocitară. Nu sunt pe deplin cunoscute şi înţelese natura, modul de acţiune şi contribuţia acestor „toxine uremice" la apariţia sindromului uremic. Cel mai bun exemplu de toxină uremică îl reprezintă β2-microglobulina, care este în mod normal excretată de către rinichi, atinge concentraţii de peste 30 de ori mai mari decât normalul la pacienţii dializaţi, şi se acumulează ca amiloid β2-microglobulinic în articulaţii şi oase. Pentru a fi siguri că o substanţă este relevantă pentru sindromul uremic, concentraţia sa trebuie să fie crescută în insuficienţa renală, trebuie să existe o legătură cu severitatea unui efect advers specific, iar acest efect advers să poată fi reprodus de administrarea acelei substanţe, şi ameliorat prin reducerea concentraţiei.

Ureea în sine are mai degrabă efecte modeste, fiind însă utilizată ca marker al acumulării altor metaboliţi. Ea inhibă transportul electroliţilor prin membrana celulară, având efect direct asupra apetitului şi anabolismului proteic.

Alţi compuşi care se acumulează în uremie, cu efecte toxice directe, sunt:

- homocisteina – concentraţiile mari sunt aterogenice (efect oxidativ direct asupra lipoproteinelor);
- metilguanidina – o neurotoxină ce poate explica neuropatia uremică periferică;
- aminoguanidina ADMA (dimetilarginina asimetrică) – inhibitor puternic al sintazei oxidului nitric, cu implicaţii directe asupra tensiunii arteriale.

19.4.2. Hiperkaliemia din boala cronică de rinichi

Hiperkaliemia (hiperpotasemia) reprezintă o complicaţie acută sau cronică a insuficienţei renale, dar indiferent de etiologie, o valoare de peste 6,5 mmol/L reprezintă o urgenţă majoră. În majoritatea cazurilor hiperkaliemia are o etiologie plurifactorială. Odată cu declinul funcţiei renale, nefronii restanţi nu reuşesc să elimine surplusul de potasiu, aportul constant de potasiu ducând în acest context la hiperpotasemie. În plus, alte modificări, cum ar fi acidoza sau acidoza tubulară renală tip IV, care scad excreţia de potasiu, duc la apariţia hiperkaliemiei.

Principalele **cauze** ale hiperkaliemiei la pacientul cu BCR sunt:

- aportul crescut de potasiu la un clearance de creatinină sub 20 ml/min.
- hipoaldosteronism hiporeninemic sau acidoză tubulară renală la un pacient cu diabet, nefropatie obstructivă sau nefrită interstițială.
- acidoză metabolică severă.
- medicația administrată: diuretice economizatoare de potasiu (ex. spironolactonă, amilorid, triamteren), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor de angiotensină II, betablocantele sau antiinflamatoarele nesteroidiene.

19.4.3. Acidoza metabolică din cadrul bolii cronice de rinichi

Acidoza metabolică este unul din dezechilibrele frecvent întâlnite în cadrul BCR. Componenta metabolică a echilibrului acido-bazic este controlată la nivelul celulelor tubulare renale iar componenta respiratorie la nivelul plămânului. Excreția scăzută de ioni de hidrogen sau de ioni de amoniu contribuie la apariția acidozei metabolice. Pe măsură ce boala renală progresează, acumularea de acizi anorganici (ex. PO_4^{3}-) sau organici (acid sulfuric, acid hipuric sau acid lactic) determină o acidoză metabolică cu gaura anionică crescută, responsabilă ulterior de alte semne ale uremiei: hiperventilație, anorexie, tulburări neurologice, insuficiență cardică sau scăderea tonusului muscular.

În stadiile avansate ale BCR acidoza, inițial hipercloremică, devine acidoză cu gaură anionică crescută. Filtrarea scăzută și reabsorbția acizilor organici contribuie la patogeneza acidozei renale.

Acidoza metabolică clasică este caracterizată de o rată scăzută de producere și excreție a ionului de amoniu (NH_4^+) secundare diminuării semnificative a masei nefronilor funcționali. Acidoza nu apare de obicei decât după distrugerea a aproximativ 75% din numărul de nefroni, cei restanți putând compensa procesul de amoniogeneză. Această rezervă funcțională este depășită în momentul scăderii RFG sub 20 ml/min.

19.4.4. Tulburările de coagulare din boala cronică de rinichi

Tulburările de coagulare secundare disfuncției plachetare au o contribuție importantă la morbiditatea și mortalitatea pacienților cu BCR terminală (BCRT). Modificările sunt reprezentate de alungirea timpului de sângerare sau manifestări clinice precum echimoze, peteșii, hemoragii gastro-intestinale, gingivoragii, sângerări prelungite după punctiile venoase sau intervenții operatorii. Complicațiile severe la pacienții din stadiul uremic sunt reprezentate de pericardita hemoragică sau de hemoragii pleurale, intraperitoneale, oculare sau uterine.

S-a observat că tulburările de coagulare apar la pacienții uremici în ciuda unui nivel normal sau chiar crescut de factori circulanți ai coagulării. Acest lucru a dus la concluzia că, deși numărul trombocitelor este și el normal, modificările în funcția plachetară (trombastenia) sunt principala cauză a tulburărilor de coagulare.

Una din cele mai importante modificări este scăderea interacțiunii dintre

trombocite şi subendoteliu, ducând la scăderea adezivităţii şi agregării plachetare. Mecanismul nu a fost pe deplin elucidat, dar responsabili ar putea fi endoteliul, trombocitele sau constituenţii plasmatici.

Trombocitele suferă de asemenea modificări secundare uremiei. Receptori cu un rol esenţial în adeziune şi agregare, cum ar fi GPIb şi GPIIb-IIIa, deşi sunt exprimaţi suficient, interacţionează deficitar cu peretele vascular. Mediul uremic contribuie şi el la apariţia tulburărilor de coagulare. S-a observat că trombocitele din sângele unei persoane sănătoase îşi modifică proprietăţile în plasma unui pacient uremic, iar plachetele din sângele unui pacient cu BCR se comportă aproape normal în sângele unui pacient fără BCR.

Anemia joacă un rol important în disfuncţia plachetară asociată sindromului uremic. Tratamentul anemiei ajută la corectarea tulburărilor de coagulare, atât prin administrarea de transfuzii de sânge cât şi prin tratamentul cronic cu eritropoietină. Eritrocitele îmbunătăţesc funcţia plachetelor prin eliberarea de ADP (adenosin difosfat) şi inactivarea prostaciclinei. Aceasta are un efect vasodilatator care creşte dispersia trombocitelor şi scade contactul acestora cu peretele vascular. Deşi are un efect benefic pe coagulare, prin creşterea hematocritului, eritropoietina poate augmenta riscul evenimentelor trombotice prin creşterea vâscozităţii sangvine. Dozele moderate de EPO, chiar dacă nu au un efect semnificativ asupra hematocritului, ameliorează tulburările de coagulare prin eliberarea de eritrocite tinere în circulaţie.

19.4.5. Malnutriţia din boala cronică de rinichi

Au fost propuşi mai mulţi termeni pentru a defini malnutriţia asociată bolii cronice de rinichi, cum ar fi: malnutriţie uremică, malnutriţie proteică sau sindrom malnutriţie-inflamţie. În 2008, Societatea Internaţională de Nutriţie şi Metabolism Renal a recomandat termenul de *„protein-energy wasting"* (malnutriţie protein-calorică) pentru a sugera pierderea de proteine şi epuizarea rezervelor energetice ale organismului. Această patologie este asociată cel mai frecvent scăderii capacităţii funcţionale legate de stresul metabolic crescut. Scăderea rezervelor proteice sau energetice este întâlnită de obicei în cazul unei diete neadecvate (ex. anorexie), dar, la pacienţii cu boală cronică de rinichi, scăderea masei musculare nu este legată de un aport nutriţional suboptimal. Cauzele reale sunt enumerate în tabelul 6.

Tabelul 6. Cauze responsabile de malnutriţia protein-calorică din BCR.

Inflamaţia nespecifică caracteristică bolii cronice de rinichi
Catabolism crescut
Pierderea nutrienţilor în lichidul de dializă
Acidoza metabolică
Rezistenţa la insulină, la hormonul de creştere sau la IGF (*insulin growth factor*)
Creşterea concentraţiei plasmatice a glucagonului
Hiperparatiroidismul
Pierderile sangvine repetate (hemodializă, hemoragii oculte sau analize sangvine repetate)

19.4.6. Tulburări endocrine asociate bolii cronice de rinichi

Tulburările endocrine asociate bolii cronice de rinichi cuprind o varietate de sindroame sau boli. Rinichiul are un important rol endocrin, fiind locul de secreție sau organul țintă a numeroşi hormoni. Aici sunt produşi eritropoietina, renina şi este activată vitamina D. Pe de altă parte, vasopresina, peptidul natriuretic atrial sau angiotensina II acționează asupra rinichiului şi participă la menținerea echilibrului hidro-electrolitic. Stadiul uremic al BCR este asociat cu tulburări de sinteză sau acțiune a numeroşi hormoni (ex. prolactina, hormonul de creştere sau insulina).

Nivelul plasmatic al T_4 (tiroxină) poate fi scăzut, cu o creştere consecutivă a T_2 (triiodotironină), ca urmare a conversiei deficitare din T_2 în T_4. Pierderile urinare de TBG (thyroid-binding globulin) cresc deficitul de T_4. Se recomandă monitorizarea TSH din cauza faptului că pacienții cu BCR nu prezintă hipotiroidie clinic manifestă.

Nivelul hormonului de creştere poate fi crescut la pacienții cu BCR stadiul 5 ca urmare a clearance-ului scăzut şi modificărilor de feedback hipotalamo-pituitare. Copiii cu BCR pot prezenta întârziere de creştere, tratată cu doze crescute de hormon de creştere exogen.

Clearance-ul scăzut al insulinei este compensat la pacienții cu BCR de creşterea rezistenței periferice la insulină, ducând astfel la absența manifestărilor clinice sau a episoadelor de hipoglicemie. Totuşi, la pacienții cu DZ, aceste modificări duc la scăderea necesarului de insulină odată cu progresia bolii cronice de rinichi. Începând cu stadiul 3 se recomandă întreruperea antidiabeticelor orale, din cauza riscului crescut de hipoglicemie, şi trecerea la insulinoterapie. (vezi capitolul *„Nefropatia diabetică"*).

Dezechilibre care implică hormonii sexuali sunt frecvente la pacienții cu BCR. La bărbați, nivelul prolactinei este crescut, în special în stadiul 5 al BCR, şi este responsabil de apariția ginecomastiei şi a disfuncției erectile. Nivelul testosteronului este scăzut sau normal iar gonadotrofinele sunt crescute, sugerând o disfuncție testiculară. Acestea sunt însoțite de diminuarea spermatogenezei, impotență şi scăderea libidoului. Disfuncția erectilă, frecventă la pacienții dializați, se poate datora suplimentar tulburărilor neurologice, psihologice sau vasculare.

La femeile cu BCR std. 4 şi 5 se întâlnesc modificări la nivelul axului hipotalamo-hipofizo-ovarian. Deşi nivelul LH (hormon luteinizant) este normal, lipsesc descărcarea ciclică şi *peak*-ul ovulator, ducând la cicluri anovulatorii sau amenoree. Nivelul crescut al prolactinei contribuie la prezența infertilității în populația pacientelor cu BCR.

19.4.7. Anemia din cadrul bolii cronice de rinichi

Anemia este una din cele mai importante complicații ale BCR. Aceasta contribuie substanțial la reducerea calității vieții pacienților cu BCR şi este asociată cu numeroase efecte adverse. Înaintea introducerii eritropoietinei umane recombinate (rHuEPO sau epoietina), pacienții dializați necesitau numeroase transfuzii de sânge, fiind astfel expuşi la riscul contractării hepatitelor virale. Introducerea eritropoietinei

umane recombinate în anii 1980 a schimbat aceasta situaţie. S-a observat ca tratamentul anemiei are numeroase alte consecinţe benefice pe lângă ameliorarea stării de bine.

Anemia din cadrul bolii cronice de rinichi este în majoritatea cazurilor normocromă şi normocitară, având drept principală cauză scăderea producţiei renale de eritropoietină şi scurtarea duratei de viaţă a hematiilor. Anemia începe să apară odată cu scăderea clearance-ului de creatinină sub 60 ml/min/1,73m^2, în special la pacienţii diabetici.

Conform recomandărilor K/DOQI , evaluarea sindromului anemic la pacienţii cu BCR trebuie făcută la valori ale hemoglobinei sub 13 (12) g/dL la barbaţi (femei). Fără tratament, hematocritul pacienţilor cu boală cronică de rinichi avansată se stabilizează în jurul valorii de 25% în absenţa sângerărilor sau a hemolizei.

Diagnosticul anemiei de cauză renală se pune prin excluderea altor cauze la un pacient cu rata de filtrare glomerulară scăzută. Evaluarea completă trebuie să includă: indicii eritrocitari, numărul de reticulocite, saturaţia transferinei, feritina, numărul de globule albe, trombocite şi testul hemocult. Această evaluare trebuie efectuată înainte de iniţierea tratamentului cu eritropoietină (epoietin alfa sau darbepoietin alfa).

Factorii care contribuie la apariţia anemiei în boala cronică de rinichi sunt: hemoragiile repetate, scurtarea duratei de viaţă a hematiilor, deficitul de vitamine, "mediul uremic", deficitul de eritropoietină, deficitul de fier şi inflamaţia cronică. Nu este însă cunoscută pe deplin contribuţia acestor factori în stadiile incipiente ale bolii cronice de rinichi.

Pacienţii cu boală cronică de rinichi au un risc mai mare de *sângerări* secundar disfuncţiei trombocitare. Principala cauză a pierderilor cronice o reprezintă hemodializa, ducând la un deficit absolut de fier. Pacienţii din hemodializă pot pierde între 3 şi 5 grame de fier pe an. În mod normal se pierd aproximativ 1-2 mg/zi, deci suplimentarea fierului la această categorie de pacienţi este foarte importantă.

S-a observat că la pacienţii dializaţi durata de viaţă a hematiilor este mai scurtă cu o treime faţă de normal.

Se presupune că *deficitul de vitamine* ar întreţine anemia din BCR, lucru însă dificil de confirmat. Pacienţilor dializaţi li se recomandă suplimente de vitamine, în absenţa dovezilor clare ale unui beneficiu major.

Termenul de *„mediu uremic"* a fost introdus în încercarea de a explica multiplele modificări patologice asociate bolii cronice de rinichi. În studiile "in vitro", termenul a fost folosit atunci când culturi de celule din măduva hematopoetică au fost inhibate după expunerea la serul pacienţilor cu BCR. Studiile "in vivo" au utilizat termenul de „mediu uremic" în încercarea de a explica corelarea dintre prevalenţa anemiei şi stadiul BCR. Un clearance sub 60 ml/min/1,73m^2 a fost asociat în unele studii cu o prevalenţă a anemiei de până la 75%. Mai mult, la paciţienţii dializaţi s-a observat o creştere a hematocritului odată cu creşterea frecvenţei şedinţelor de hemodializă, putând concluziona astfel că îndepărtarea "mediului uremic" corectează anemia.

Deficitul de eritropoietină este cea mai importantă cauză a anemiei din BCR. Odată cu progresia bolii renale, celulele peritubulare specializate produc o cantitate de eritropoietină scăzută relativ cu gradul anemiei. Cauzele acestui deficit relativ de eritropoietină nu au fost însă pe deplin elucidate.

Eritropoietina este produsă la nivelul fibroblaştilor interstiţiali din cortexul renal,

în vecinătatea celulelor epiteliale tubulare şi a capilarelor peritubulare. Principalii factori implicati in transcripţia genei eritropoietinei fac parte din familia HIF (*hypoxia-inducible transcription factors*). Cei mai reprezentativi membri ai acestei familii sunt reprezentaţi de HIF – 1 şi HIF – 2, ale căror sub-unităţi alfa (HIF - 1α şi HIF - 2α) sunt sensibile la concentraţia de oxigen tisular. Producerea HIF – 1 şi HIF – 2 este independentă de oxigen, spre deosebire de degradarea lor, care este oxigen dependentă. În condiţii de hipoxie, degradarea este diminuată, crescând nivelul HIF-1/HIF-2.

Deşi capacitatea de producţie a eritropoietinei rămâne crescută, chiar şi în stadiul terminal al bolii cronice de rinichi, răspunsul este permament deficitar faţă de nivelul scăzut al hemoglobinei. O teorie care ar putea explica acest deficit sugerează ca celulele renale nu devin hipoxice odată cu progresia bolii renale, datorită scăderii, odată cu rata de filtrare glomerulară, şi a reabsorbţiei de sodiu (principalul mecanism consumator de oxigen). O altă teorie ar fi existenţa unor toxine uremice responsabile de inhibarea eritropoiezei.

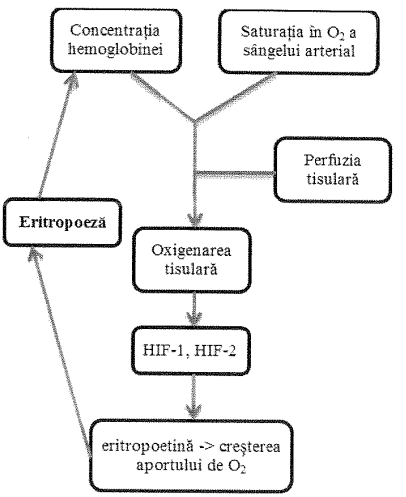


Figura 1. Controlul prin mecanism "feed-back" al eritropoiezei.

Oricare ar fi cauza deficitului relativ de eritropoietină, iniţierea supleerii funcţiei renale corectează parţial sindromul anemic la pacientul cu BCR.

O cauză principală a anemiei renale o reprezintă *deficitul de fier*. Principalele surse de fier sunt aportul alimentar (absorbţia la nivelul duodenului) şi reciclarea din celulele roşii distruse. Majoritatea fierului este legat de hemoglobină sau stocat în hepatocite şi macrofage, care alcătuiesc sistemul reticulo-endotelial. Fierul este distribuit eritrocitelor tinere cu ajutorul transferinei, proteina care transportă atât fierul absorbit la nivelul duodenului, cât şi fierul eliberat din macrofage. Aceste mecanisme sunt alterate la pacienţii cu BCR. Din motive încă necunoscute (posibil

malnutriție) nivelul seric al transferinei este la jumătate față de valorile normale, scăzând capacitatea de transport a fierului. De asemenea, s-a observat și scăderea capacității de eliberare a fierului din sistemul reticulo-endoplasmatic.

Clinic, diminuarea transportului și starea rezervelor de fier sunt confirmate prin scăderea saturației transferinei și creșterea feritinei. Suprapunerea pierderilor de fier (discutate anterior) și alterarea căilor de distribuție a fierului în organism contribuie la diminuarea semnificativă a eritropoiezei, aceste deficiențe putând fi corectate doar prin administrarea de suplimente de fier.

Boala cronică de rinichi este caracterizată de un *status inflamator persistent*. Niveluri crescute de citokine pro-inflamatorii, cum ar fi interleukina 6, au fost asociate cu un răspuns scăzut la tratamentul cu EPO la pacienții cu BCR terminală. Citokinele pro-inflamatorii influențează producția măduvei hematopoetice și modifică semnificativ metabolismul fierului. Deși mecanismele prin care inflamația întreține anemia din boala cronică de rinichi nu sunt pe deplin elucidate, au fost descoperite noi molecule ce ar putea juca un rol important. Hepcidina, un peptid secretat de ficat, inhibă absorbția de fier, eliberarea acestuia din macrofage și mediază apariția anemiei din inflamație.

Medicul trebuie să se gândească la anemia renală din momentul în care rata de filtrare glomerulară scade sub 60 ml/min/1,73m^2. În studiul NHANES, prevalența anemiei (Hb<12(11) g/dL – bărbați (femei)) în stadiul 3 al BCR a fost de 5,2%, în stadiul 4 de 44,1% și prezentă la toți pacienții din stadiul 5 al BCR. Rasa neagră și pacienții diabetici au o prevalență mai mare în toate stadiile BCR.

Tabelul 5. Beneficii ale corecției anemiei din BCR.

PRINCIPALELE EFECTE ALE CORECȚIEI ANEMIEI
Scăderea debitului cardiac (cardiac output)
Scăderea frecvenței cardiace
Creșterea rezistenței vasculare periferice
Reducerea ischemiei miocardice
Regresia hipertrofiei ventriculare stângi
Stabilizarea dilatării ventriculului stâng
ALTE EFECTE BENEFICE
Reducerea numărului de transfuzii sangvine
Ameliorarea calității vieții
Creșterea toleranței la efort
Ameliorarea funcției cognitive
Ameliorarea funcției trombocitelor
Îmbunătățirea stării de nutriție
Ameliorarea tulburărilor de somn

19.4.8. Tulburările metabolismului osos din boala cronică de rinichi

Odată cu declinul funcției renale apare o deteriorare progresivă a homeostaziei minerale, cu modificarea nivelurilor serice și tisulare ale fosfatului și calciului, precum și a nivelurilor serice ale hormonilor implicați în metabolismul fosfo-calcic: parathormon

(PTH), 1,25 dihidroxivitamină D (calcitriol), factor de creştere fibroblastic 23 (FGF-23), hormon de creştere etc.

Începând cu stadiul 3 al BCR, capacitatea rinichilor de a excreta corespunzător fosfatul scade, ceea ce determină hiperfosfatemie, creşterea asociată a nivelului FGF-23 şi hiperparatiroidism secundar. În acelaşi timp, scade conversia 25 hidroxivitaminei D (calcitriol) la $1,25(OH)_2$, având drept consecinţă reducerea absorbţiei intestinale a calciului, hipocalcemie şi creşterea PTH (vezi figura 2).

În BCR, rinichiul nu mai reuşeşte să răspundă adecvat nici creşterii PTH - hormon care în mod normal stimulează fosfaturia şi reduce calciuria - şi nici creşterii FGF-23, hormon de asemenea fosfaturic.. Mai mult, există dovezi care atestă scăderea receptorilor tisulari pentru vitamina D, precum şi rezistenţă tisulară la acţiunea PTH. De aceea, terapia urmăreşte corectarea anomaliilor biochimice şi hormonale, într-un efort de a le limita consecinţele.

Homeostazia minerală şi funcţiile endocrine sunt profund alterate în afectarea renală cronică şi au un impact major asupra remodelării osoase, determinând anomalii osoase care se găsesc aproape invariabil la pacienţii cu BCR care necesită dializă (stadiul 5D), dar şi la pacienţi în stadiile 3-5 ale BCR.

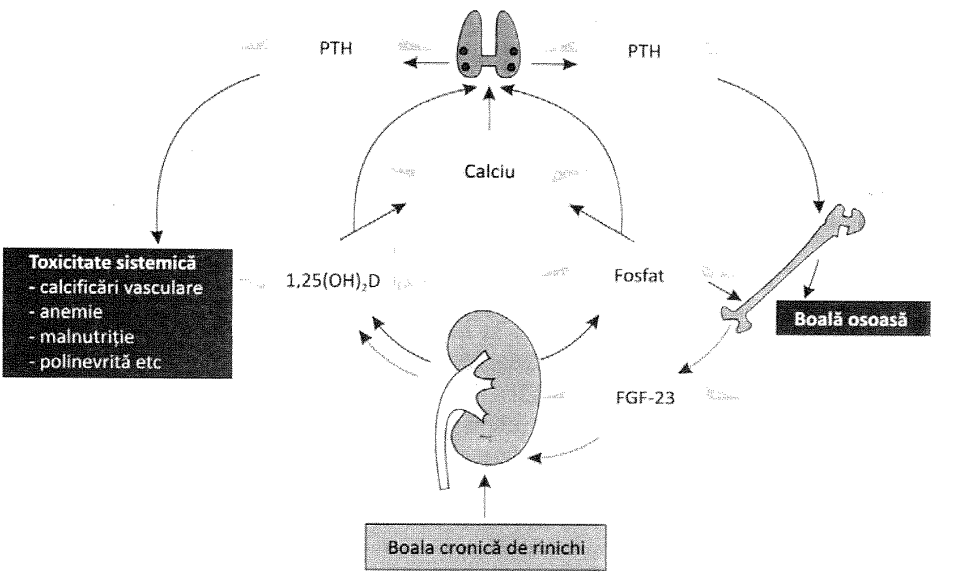


Figura 2. Principalele mecanisme patogenice ale tulburărilor metabolismului mineral şi osos din BCR.

Deşi corecţi, termenii tradiţionali de *osteodistrofie renală* sau *hiperparatiroidism secundar*, centraţi pe anomaliile scheletului osos şi pe cele biochimice, nu descriu în întregime situaţia clinică. Ca urmare, ghidurile internaţionale au introdus termenul de *tulburări minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi* (TMO-BCR). Acest termen

corespunde mai curând unui sindrom, decât unei boli, care descrie asocierea de anomalii biochimice şi hormonale, modificări patologice ale scheletului osos şi calcificări extrascheletice, toate contribuind la creşterea riscului de morbiditate cardiovasculară, de fracturi şi de mortalitate la pacienţii cu BCR (vezi figura 3).

Componentele TMO-BCR sunt: anomaliile biochimice (calciu, fosfat, PTH, ale metabolismului vitaminei D), anomaliile scheletului osos şi calcificările vasculare sau ale părţilor moi.

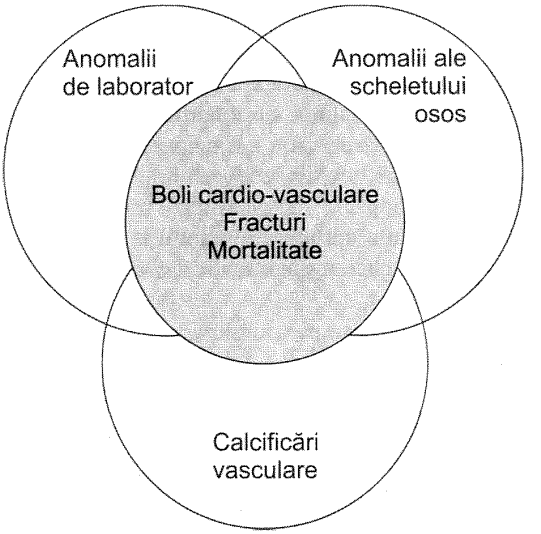


Figura 3. Tulburările metabolismului mineral şi osos asociate BCR.

Anomaliile biochimice se referă la nivelurile anormale ale calciului, fosfatului, parathormonului şi vitaminei D, acestea asociindu-se cu un risc crescut de morbi-mortalitate în rândul pacienţilor cu BCR.

Anomaliile scheletului osos se referă la *turnover*, mineralizare, volum şi creştere liniară ale osului. Din punct de vedere clinic, cea mai severă consecinţă (tardivă) a acestor anomalii este fractura osoasă, asociată cu un risc semnificativ crescut de mortalitate, dar deformările scheletului osos şi întârzierea creşterii la copil pot fi, de asemenea, adesea observate.

Termenul de osteodistrofie renală se referă la alterarea morfologiei osoase în BCR, care poate fi diagnosticată şi cuantificată numai histopatologic, prin biopsie osoasă. Osteodistrofia renală este clasificată histopatologic în patru categorii folosind trei parametri: *turnover*-ul osos (redus, normal sau crescut), mineralizarea osoasă (normală sau anormală) şi volumul osos (redus, normal sau crescut):

- Hiperparatiroidism secundar moderat – *turnover* osos uşor crescut şi mineralizare normală;
- Osteită fibroasă – *turnover* crescut şi mineralizare normală;

- Boala osoasă adinamică – *turnover* scăzut şi volum osos scăzut;
- Boala mixtă – *turnover* crescut şi mineralizare anormală.

Calcificările extrascheletice, mai ales cele vasculare, dar şi ale altor ţesuturi, au fost aduse în atenţie de studiile observaţionale care au asociat calcificările vasculare evidenţiate prin diferite metode (tomografie computerizată, ecografie) sau consecinţele acestora (creşterea presiunii şi velocităţii pulsului) cu morbiditatea şi mortalitatea de cauză cardiovasculară. Ele par cu atât mai importante cu cât factorii de risc cardiovascular tradiţionali nu pot explica excesul de mortalitate cardiovasculară demonstrat în BCR.

Calcifilaxia este asociată cu depozite de calciu şi fosfor în vasele arteriale subcutanate, ducând progresiv la necroza ischemică a pielii şi a ţesutului adipos. Se manifestă iniţial prin noduli dureroşi la nivelul pielii în zone precum degetele de la mâini şi picioare, gleznă, coapse, perete abdominal şi piept. Calcifilaxia o întâlnim atât în osteita fibroasă (consecinţa creşterii calciului şi fosforului), cât şi în osul adinamic (incapacitatea formării de os nou).

Modificările clasice biochimice ale bolii osoase renale sunt reprezentate de hiperfosfatemie, hipocalcemie asociate cu niveluri crescute de PTH. Aceste modificări apar încă din stadiile precoce ale BCR, necesitând o monitorizare periodică a acestor parametri. Astfel, conform ultimului ghid KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes)*, se recomandă monitorizarea nivelului seric al calciului, fosforului, PTH şi activitatea fosfatazei alcaline începând cu BCR stadiul 3, iar la copii monitorizarea începe la BCR stadiul 2. Odată cu progresia BCR, se intensifică frecvenţa monitorizării acestor parametri, în funcţie de magnitudinea modificărilor constantelor şi de rata progresiei BCR (vezi tabelul 7).

Tabelul 7. Frecvenţa monitorizării Ca, P şi PTH în funcţie de stadiul BCR.

Stadiul BCR	Ca	P	PTH
BCR std. 3	6-12 luni	6-12 luni	În funcţie de valoarea de bază şi de rata progresiei BCR
BCR std. 4.	3-6 luni	3-6 luni	6-12 luni
BCR std. 5	1-3 luni	1-3 luni	3-6 luni

Explorările imagistice sunt folosite pentru identificarea şi localizarea anatomică a glandelor paratiroide înaintea paratiroidectomiei. Poate aduce informaţii clinice asupra severităţii hiperparatiroidismului, răspunsului la tratamentul medicamentos şi a necesităţii intervenţiei chirurgicale. Sunt câteva metode non-invazive în evaluarea glandelor paratiroide cum ar fi ultrasonografia, CT, RMN şi scintigrafie.

Ultrasonografia este folosită în evaluarea glandei paratiroide. Este o metodă non-invazivă ce poate evidenţia extensia şi tipul hipertrofiei paratiroidiene. *Scintigrafia* foloseşte radioizotopi legaţi de proteine, cel mai comun este 99-Technetium-sestamibi.

Aceasta este o metodă obişnuită pentru localizarea prechirurgicală a paratiroidelor în hiperparatiroidismul secundar. Are o sensibilitate crescută când încercăm să localizăm o singură glandă la pacienţi cu recurenţa hiperparatiroidismului (SHPT). Explorările *RMN* şi *CT* pot aduce informaţii despre localizarea anormală a paratiroidei.

În general examinarea radiologică aduce informaţii reduse în boala osoasă renală deoarece modificările patologice sunt nespecifice şi apar târziu în cursul bolii. Demineralizarea osoasă trebuie să fie destul de severă pentru a putea fi detectată radiologic. Cele mai comune modificări radiologice în SHPT sunt eroziunile subperiostale care apar prima data la falanga mijlocie. Alte locuri comune pentru eroziuni subperiostale sunt extremitatea proximală a tibiei, colul femurului şi humerusului, extremitatea distală a radiusului şi a ulnei şi porţiunea distală a claviculei. De asemenea explorarea radiologică poate aduce informaţii despre calcificările extrascheletale. Astfel, în stadiile 3-5 de afectare renală se recomandă efectuarea unei radiografii abdominale de profil care poate fi utilizată pentru detectarea prezenţei sau absenţei calcificărilor vasculare ca alternativă rezonabilă pentru CT.

Biopsia osoasă reprezintă metoda *gold standard* pentru determinarea modificărilor în *turnoverul* osos. Această procedură permite însumarea măsurătorii *turnoverului* osos şi a ratei de formare osoase la măsurătorile statice ale structurii, formării şi reabsorbţiei osoase. Biopsia osoasă este recomandată în cazul fracturilor inexplicabile, a hipercalcemiei sau a hipofosfatemiei inexplicabile, în cazul suspectării intoxicaţie cu aluminiu şi înaintea terapiei cu bifosfonaţi.

19.4.9. Modificările cardiovasculare în boala cronică de rinichi

Bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă principala cauză de mortalitate la pacienţii cu BCR. Această categorie de pacienţi se caracterizează nu doar printr-o prevalenţă înaltă a factorilor de risc tradiţionali pentru BCV, ci şi printr-o expunere excesivă la alţi factori de risc cardiovascular neconvenţionali, legaţi de uremie. Rata de producere a evenimentelor cardiovasculare majore (precum infarctul de miocard sau angina instabilă) ce necesită spitalizare, în rândul pacienţilor dializaţi, se apropie de 10% pe an, iar asemenea pacienţi prezintă o mortalitate la 5 ani de până la 90%; numărul zilelor de spitalizare este apreciat de către US Renal Data Systems la 1,3/an/pacient.

19.4.9.1. Hipertrofia ventriculară stângă şi insuficienţa cardiacă

Cardiomiopatia uremică, alături de boala cardiacă ischemică, reprezintă cele mai importante două cauze de insuficienţă cardiacă la pacientul renal, fiind totodată şi cei mai de seamă determinanţi ai morţii de cauză cardiacă. Principala manifestare a cardiomiopatiei uremice o reprezintă hipertrofia ventriculară stângă (HVS).

Hipertrofia ventriculară stângă este o modificare adaptativă care apare ca răspuns la suprasolicitarea, atât de presiune cât şi de volum, a ventriculului stâng. Până la un punct modificările adaptative fac faţă, ulterior apărând suferinţa directă a miocitelor printr-un deficit cronic energetic. La acesta contribuie scăderea densităţii capilarelor miocardice, scăderea rezervei coronariene şi a perfuziei subendocardice, rigidizarea

aortei, modificarea "arhitecturii" miocitelor şi în final apariţia fibrozei miocardice. Consecutiv acestor modificări structurale se modifică şi electrofiziologia inimii, pentru a păstra un debit cardiac adecvat în detrimentul reumplerii diastolice. În timp, în condiţiile unei suprasolicitări susţinute, predomină modificările patologice de tipul hipertrofiei şi a fibrozei, ducând la cardiomiopatie şi insuficienţă ventriculară stângă.

Principalii factori care duc la suprasolicitare de volum şi de presiune a VS la pacienţii cu BCR sunt enumeraţi în tabelul 8.

Tabelul 8. Mecanisme de suprasolicitare a VS.

Suprasolicitare de presiune
Hipertensiune arteriala
Arterioscleroză
Stenoză aortică
Suprasolicitare de volum
Creşterea volumului extracelular
Fistula arterio-venoasă
Anemie

Relaţia dintre supraîncărcarea de presiune şi de volum influenţează *tipul morfologic* de HVS indusă. Dacă stimulul primar este supraîncărcarea de volum, acesta va fi urmat de o creştere a presiunii şi stresului diastolic, care iniţial determină supraadăugarea de noi sarcomere în serie, urmată de noi sarcomere în paralel. HVS, denumită în acest caz *excentrică*, se dezvoltă cu o creştere a grosimii peretelui care este suficientă doar pentru a contrabalansa creşterea razei cavităţii ventriculare.

Dacă stimulul primar este reprezentat de supraîncărcarea de presiune, atunci HVS este legată de presiunea sistolică sau presiunea pulsului. Supraîncărcarea de presiune duce la adiţionarea în paralel de noi sarcomere, cu o creştere disproporţionată a grosimii peretelui ventricular faţă de radiusul normal al cavităţii. Acest tip este denumit *hipertrofie concentrică* întrucât ventriculul stâng nu îşi schimbă dimensiunile interne. În stadiile finale ale cardiomiopatiei uremice, hipoperfuzia cronică rezultată are ca efect cheltuirea celei mai mari părţi a energiei miocardului hipertrofiat pentru dezvoltarea tensiunii de perete pre-ejecţie, cordul nemaifiind capabil să menţină debitul cardiac adecvat.

La pacienţii cu BCR, postsarcina este influenţată şi de reducerea complianţei peretelui arterial. Rigidizarea arterială (*arterial stiffness*) ca urmare a arteriosclerozei se caracterizează clinic prin creşterea presiunii sistolice, fără o modificare semnificativă a presiunii diastolice, cu mărirea secundară a presiunii pulsului. Deoarece rezistenţa periferică este în limite normale la majoritatea pacienţilor dializaţi, putem trage concluzia ca stiffness-ul arterial contribuie mai mult decât valorile tensionale crescute la morbiditatea cardiovasculară. Într-adevăr, presiunea sistolică şi presiunea pulsului se corelează mai bine cu hipertrofia ventriculară stângă decât presiunea diastolică. Contribuie la apariţia cardiomiopatiei în BCR şi hiperactivitatea simpatică, hiperhomocisteinemia şi nivelul crescut al endotelinei. Fibroza miocardică,

predominantă la pacienţii cu BCR, este exacerbată de vârsta înaintată, sexul masculin, ischemie cronică, catecolamine, angiotensină II, aldosteron şi aumiţi factori de creştere.

Un alt factor contributor la geneza HVS poate fi reprezentat de leziunile valvulare dobândite. Majoritatea leziunilor valvulare întâlnite la pacienţii cu BCR sunt reprezentate de calcificări de inel şi cuspe, în special la nivelul valvelor mitrală şi aortică. Prevalenţa calcificărilor aortice în populaţia pacienţilor dializaţi este de 55%. Stenoza aortică poate evolua rapid (în 6 luni), cu impact asupra hipertrofiei ventriculare stângi. Vârsta, durata în dializă, hiperfosfatemia, produsul Ca x P crescut sunt principalii factori de risc în stenoza aortică. Calcificările mitrale nu sunt atât de frecvente şi nici factorii de risc nu sunt atât de bine definiţi. Calcificările valvulare au fost de asemenea asociate cu tulburări de ritm şi de conducere, insuficienţă mitrală sau calcificări vasculare periferice. Factorii asociaţi cu o mortalitate crescută sunt severitatea calcificării, regurgitarea mitrală şi insuficienţă ventriculară stângă.

Pacienţii hemodializaţi cu HVS pot asocia şi un grad de disfuncţie diastolică. Odată cu rigidizarea peretelui VS, creşteri minore în volumul extracelular duc la creşteri semnificative ale presiunii în VS, de multe ori manifestată prin edem pulmoar acut. Invers, depleţia volemică duce la o scădere a presiunii în VS, cu hipotensiune simptomatică şi instabilitate hemodinamică, argument clinic pentru o posibilă disfuncţie diastolică.

Disfuncţia sistolică este întâlnită mai frecvent la pacienţii cu antecedente cardiovasculare dinaintea intrării în dializă. Aproximativ 15% din pacienţi au disfuncţie sistolică în momentul iniţierii dializei.

Netratate, hipertrofia sau dilatarea VS vor duce la cardiomiopatie dilatativă. Tabloul clinic este tipic insuficienţei cardiace decompensate. Edemul pulmonar acut poate avea drept cauză fie disfuncţia sistolică secundară cardiomiopatiei dilatative, fie disfuncţia diastolică asociată hipertrofiei VS.

19.4.9.2. Ateroscleroza şi arterioloscleroza

Mediul uremic, împreună cu modificările metabolice şi hemodinamice, favorizează modificări de tip aterosclerotic la nivelul arterelor coronare. Prevalenţa cardiopatiei ischemice variază în momentul intrării în dializă între 15 şi 73%. Dintre aceşti pacienţi, aproximativ 50%, în special diabeticii, sunt asimptomatici.

Atât factori umorali cât şi mecanici contribuie la formarea plăcii de aterom. Hipertensiunea arterială sau curgerea turbulentă la bifurcaţiile vaselor duc la activare şi injurie endotelială. La acest mecanism se adaugă şi alţi factori de risc pentru boala aterosclerotică (vezi tabelul 9).

Dintre factorii de risc non-tradiţionali menţionăm inflamaţia şi calcificările vasculare. Studiile clinice au demonstrat că nivelul proteinei C reactive (PCR) este un predictor puternic al mortalităţii atât în hemodializă cât şi în dializa peritoneală (DP), şi este un predictor independent al numărului de placi de aterom şi al indicelui intimă-medie ("*intima media thickness*") la nivelul carotidelor, în HD cât şi în DP. Studiile epidemiologice susţin rolul PCR ca factor de risc cardiovascular, ridicându-se problema unei posibile intervenţii terapeutice cu aspirină sau pravastatin.

Particularitatea morfologiei plăcii de aterom la pacienții cu BCR este depozitul excesiv de calciu, care contribuie la rata mare a complicațiilor cardiovasculare în această populație. Factori de risc pentru calcificările arterelor carotide și coronare sunt: durata în dializă, hiperparatiroidismul, nivelul PCR, hiperhomocisteinemia și vârsta înaintată. Deși în populația generală calcificările sunt un predictor pentru evenimentele coronariene, nu putem spune acest lucru în populația pacienților cu BCR. Calcificările generalizate sunt mai degrabă un marker al arteriosclerozei și al complianței arteriale scăzute (ca factor de risc pentru HVS), decât un predictor al evenimentelor coronare. Leziunea tipică din arterioloscleroza este reprezentată de înlocuirea celulelor din media cu țesut conjunctiv, asociată cu depozite hialine la nivelul subintimei (hialinoză).

Tabelul 9. Factori de risc ai bolii ateromatoase în BCR.

Factori asociați uremiei
Disfuncție plachetară/ Nivel crescut de factori protrombotici
Stresul oxidativ
Hiperhomocisteinemia
Metabolism anormal al ionilor divalenți
Alterarea metabolismului glucidic / Exces de compuși avansați de glicozilare
Inflamația cronică
Factori de risc tradiționali
Hipertensiunea arterială
Diabetul zaharat
Fumatul
Hipertrofia VS
Dislipidemia
Fibrinogenul
Menopauza

Calcificările de la nivelul intimei sunt asociate cu vârsta înaintată și risc crescut/ antecedente de ateroscleroză, iar calcificările de la nivelul mediei sunt întâlnite la pacienții mai tineri, cu un risc mai scăzut de ateroscleroză, dar cu durata mai mare în dializă și anomalii ale metabolismului osos. Dovezile noi întăresc rolul metabolismului fosfocalcic, studiile demonstrând că fosforul, prin factori de transcripție, poate altera fentipul celulelor netede din peretele arterial, transformându-le în celule asemănătoare osteoblastelor.

Aproximativ 25% din pacienții cu manifestări ischemice nu au stenoze coronare semnificative. Cel mai probabil simptomatologia este secundară suferinței microvasculare și cardiomiopatiei. La pacienții cu HVS se întâlnește o hipoperfuzie miocardică plurifactorială: debit coronar scăzut, scăderea complianței arteriale, hipoperfuzie transmurală secundară suprasolicitării de volum, hipertrofie a celulelor netede și anomalii la nivelul celulelor endoteliale ale vaselor mici.

19.4.9.3. Aritmiile cardiace şi moartea subită

Hipertrofia ventriculară stângă şi boala coronariană sunt asociate cu un risc crescut de aritmii. În plus, electroliţii care pot influenţa conducerea cardiacă (K^+, Ca^{++}, Mg^{++}, H^+) au de multe ori valori patologice sau pot suferi modificări bruşte (în timpul dializei). Astfel, aritmiile sau moartea subită sunt o problemă importantă în rândul pacienţilor dializaţi. Monitorizarea Holter decelează tulburări de ritm ventriculare (extrasistole polifocale, cuplete, TV nesusţinută) la aproximativ 30% din pacienţii dializaţi. Prevalenţa şi severitatea episoadelor sunt influenţate de vârsta înaintată, hipertrofia VS, boală cardiacă preexistentă sau tratamentul digitalic. Tratamentul cronic cu digoxin ar putea favoriza tulburările de ritm, în special postdialitic, când apar hipokaliemie şi hipocalcemie relativă, fără dovezi clare în acest sens.

Hipotensiunea asociată dializei pare a fi un factor precipitant al aritmiilor ventriculare, iar metoda de dializă, membrana sau soluţia tampon nu par a influenţa apariţia lor. În dializă peritoneală s-ar părea ca mecanismul de apariţie este diferit, aici predominând extrasistolele atriale şi ventriculare. Această metodă de dializă nu favorizează în sine aritmiile cardiace. Acestea sunt mai degrabă legate de vârsta înaintată, cardiopatia ischemică cronică împreună cu hipertrofia VS.

Majoritatea episoadelor de fibrilaţie atrială nu au un răsunet clinic sever, deşi unele pot determina hipotensiune prin scăderea debitului cardiac.

Moartea subită reprezintă un deces în mai puţin de 1 oră de la debutul simptomelor, la un pacient fără o patologie ameninţătoare de viaţă. La pacienţii dializaţi are o prevalenţă de 7/100000 şedinţe de HD şi este mai frecventă la vârstnici, diabetici sau la pacienţii cu cateter venos central. Aproximativ 80% din morţile subite intradialitice sunt consecinţa fibrilaţiei ventriculare. În contrast cu populaţia generală, cardiopatia inschemică nu este principala cauză de moarte subită la pacienţii dializaţi, lucru susţinut de lipsa eficienţei terapiei cu statine sau reperfuziei coronariene asupra riscului de moarte subită. În etiopatogenia morţii subite la pacienţii dializaţi sunt implicate: hipertrofia ventriculară stângă, insuficienţa cardiacă, hipervolemia, modificările rapide ale electroliţilor, hiperreactivitatea simpatică, dispersia intervalului QT, statusul pro-inflamator sau alterarea metabolismului fosfocalcic.

19.5. MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale bolii cronice renale depind de gradul disfuncţiei renale la momentul adresării la medic al pacientului.

- *Asimptomatic* – la o extremă se află pacienţii asimptomatici, la care o valoare anormală a creatininei serice este remarcată la o examinare biochimică de rutină. Asemenea pacienţi pot fi uimiţi atunci când le este explicat faptul că o parte substanţială din funcţia lor renală este pierdută, iar urmărirea îndeaproape, consilierea şi determinarea acestor pacienţi să îşi respecte medicaţia prescrisă poate fi uneori o sarcină extrem de dificilă. Pacienţii cu afecţiuni cunoscute ce determină boală renală, cum ar fi ADPKD, sunt mai complianţi, întrucât înţeleg

natura progresivă a bolii renale şi necesitatea introducerii treptate a diferitelor măsuri de tratament;

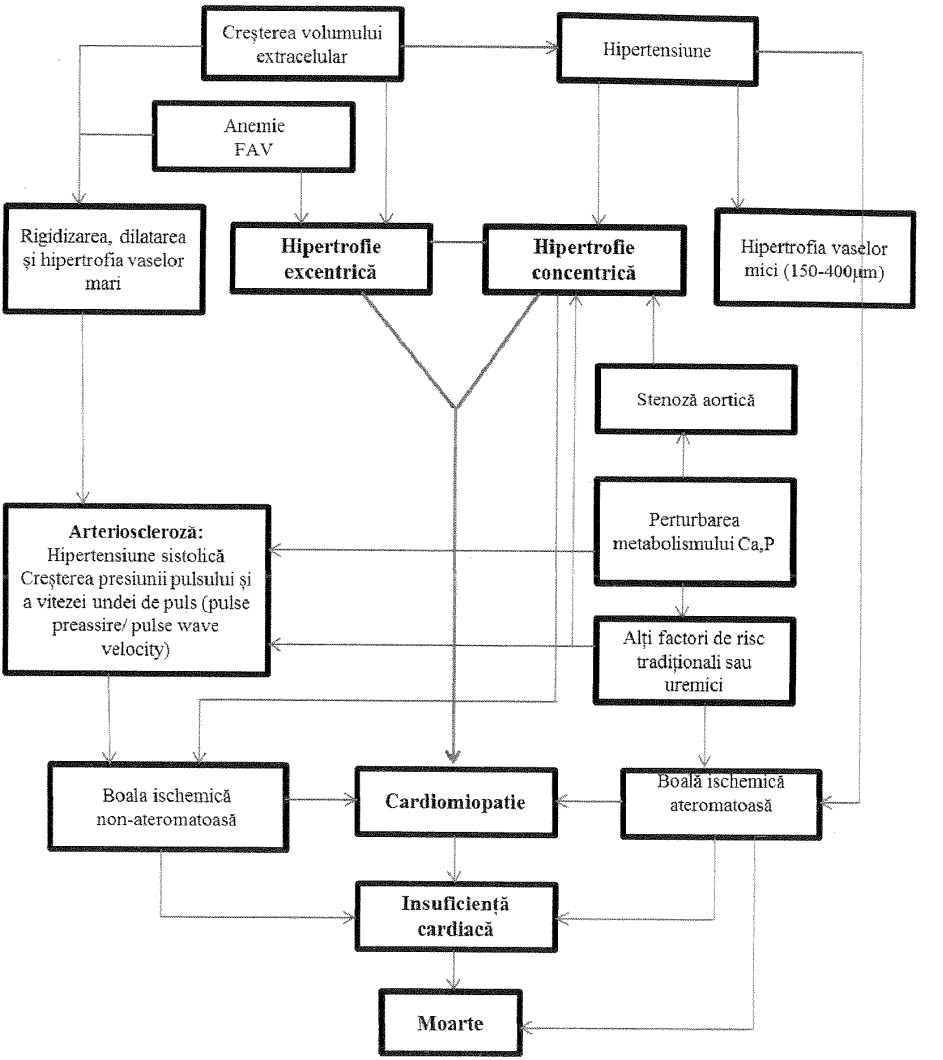


Figura 4. Mecanismele afectării cardiovasculare din BCR.

- *Boală asociată* – numeroase cazuri de boală renală cronică sunt diagnosticate în clinicile de medicină internă, diabetologie, cardiologie, urologie etc. deoarece medicii cunosc efectele altor boli asupra funcţiei renale;
- *Prezentarea simptomatică* – relativ puţini pacienţi sunt diagnosticaţi, deoarece ei

se prezintă cu simptome nespecifice bolii renale cronice, cum ar fi astenia fizică, dispneea şi anorexia; astfel, cu excepţia stadiului celui mai avansat de BCR, diagnosticul se bazează pe *suspiciunea clinică*, confirmată ulterior printr-un examen paraclinic. La extrema acestei categorii de pacienţi se află cei care se prezintă în stadiul uremic acut, care necesită iniţierea de urgenţă a dializei, ei constituind aproximativ 5% din pacienţii care intră în programul de supleere renală cronică. Alţi 25% se află în stadiul pre-dialitic de boală renală atunci când se adresează nefrologului, şi necesită dializă în următoarele 3 luni de la prima consultaţie.

Iniţial poate fi dificil de făcut diferenţa între insuficienţa renală acută şi BCR, însă o anamneză detaliată, examenul fizic corect şi complet şi investigaţiile paraclinice adecvate constituie cheia diagnosticului (vezi tabelul 10).

Tabelul 10. Criterii pentru boala renală cronică.

Istoric Alterarea stării de sănătate mai mult de 6 luni, hipertensiune veche, proteinurie, nicturie > 6 luni; disfuncţie sexuală; anomalii detectate cu ocazia examenelor medicale de rutină şi/sau a sarcinii; boală recurentă în copilărie
Examen clinic Paloare, pigmentaţie, prurit, semne de afectare vasculară secundară hipertensiunii; adesea pacientul are o stare generală „bună", discrepantă cu analizele de laborator anormale
Investigaţii Anemie normocromă; rinichi mici la ecografie (excepţie: diabet zaharat, mielom, boală polichistică); osteodistrofie renală la radiografie (rar observată, dar concludentă atunci când este găsită)

Tabloul clinic al BCR în stadiile 1-3 (parţial şi în stadiul 4) este dominat de semnele şi simptomele bolii renale sau sistemice care a determinat afectarea renală cronică. Clinica şi diagnosticul afecţiunilor renale şi sistemice asociate cu BCR este detaliată în alte capitole ale acestui manual. Odată cu reducerea RFG <30 ml/min se întâlnesc frecvent manifestări subtile şi relativ nespecifice ale BCR. Este posibilă instalarea anorexiei, în special matinale. Două manifestări clinice – poliuria nocturnă şi astenia progresivă sunt fenomene relativ precoce în stadiul 4 al BCR. În acest stadiu, anemia renală (uşoară sau moderată) este extrem de frecventă, astfel că pot fi prezente manifestările clinice generale ale sindromului anemic. În toate stadiile, HTA secundară renovasculară sau reno-parenchimatoasă poate să determine simptome specifice bolii hipertensive severe. Odată cu reducerea RFG <15 ml/min devin evidente manifestările clinice polimorfe ale sindromului uremic (vezi mai jos).

Pacientul cu BRCT. Proporţia pacienţilor cu BCR care se prezintă ca *urgenţă uremică* nu depăşeşte 5 procente; aceşti pacienţi pot fi în comă, pot declanşa crize paroxistice sau pot prezenta asterixis. Tegumentele pot prezenta escoriaţii datorită pruritului intens, purpură, sau descuamare furfuracee. Presiunea arterială este

crescută, iar examinarea fundului de ochi poate revela hemoragii sau exsudate. Şocul apexian este deplasat spre lateral, şi deseori poate fi auscultată frecătura pericardică. Sunt prezente ralurile crepitante la bazele pulmonare şi edeme generalizate – facial, presacrat, gambier. Investigaţiile biochimice arată deseori o concentraţie a ureei serice peste 300 mg%, a creatininei serice peste 12 mg%, hipocalcemie, hiperfosfatemie, hiperkaliemie, şi acidoză metabolică parţial compensată. Este prezentă anemia normocromă normocitară, cu valori normale ale globulelor albe şi trombocitelor.

Câteodată starea pacientului nu permite o anamneză detaliată, dar anturajul relatează o deteriorare a stării generale cu cca 6 luni anterior, manifestată prin dispnee, anorexie, prurit, şi nicturie. De cele mai multe ori, halena tipică uremică cu miros de amoniac pune în alertă medicul de familie sau aparţinătorii. În ţările cu un grad înalt de asistenţă medicală un asemenea tip de urgenţă medicală este relativ rar întâlnit, însă deteriorarea graduală şi lentă a stării de sănătate face ca adresarea la medic să fie tardivă. Morbiditatea acestor pacienţi se situează la cote ridicate, de cele mai multe ori fiind depăşit momentul oportun pentru corectarea cauzei subiacente sau, cel puţin, încetinirea progresiei bolii.

Manifestările clinice ale pacientului uremic sunt numeroase şi implică afectarea majorităţii organelor şi sistemelor (vezi tabelul 11. şi figura 1). În mod curent, sindromul uremic îşi manifestă apariţia atunci când rata de filtrare glomerulară scade sub 10 ml/min per 1,73 m^2. Totuşi, unii pacienţi, în particular cei cu comorbidităţi asociate, sunt mai susceptibili şi pot necesita iniţierea mai precoce a dializei cronice (spre exemplu, atunci când RFG scade la 15 ml/min per 1,73 m^2).

Tabelul 11. Manifestări specifice uremiei.

CLINIC	
GENERALE	
- astenie, slăbiciune	- anemie + acizi metabolici reţinuţi
- hipotermie	- termogeneză scăzută ca urmare a scăderii Na^+-K^+-ATP-azei
CUTANATE	
-paloare	- anemie
- prurit	- hiperparatiroidism
- chiciură uremică	- retenţie de uree
MUCOASE	
- epistaxis, sângerări mucoase	- disfuncţie trombocitară produsă de toxinele uremice şi, mai ales, de acidul guanidino-succinic
CUTANEO-MUCOASE	
- edeme faciale dimineaţa, la trezire şi gambiere seara, la culcare	- retenţie de sodiu şi apă
UNGHII	
- semn Terry	- arc distal de culoare maronie la nivelul unghiilor, prezent la 35% dintre bolnavii cu BRCT

MUSCULAR	
- crampe nocturne la membrele inferioare	- neuropatia uremică
- parestezii, disestezii	
ARTICULAR	
- artrite, periartrite, atac de pseudogută	- hiperparatiroidism secundar
- osteodistrofie renală	
RESPIRATOR	
- dispnee de tip Kussmaul	- acidoză
- respiraţia periodică Cheyne-Stokes	- plămân uremic
- edem pulmonar acut	
SUGHIŢ	- contracturi ale diafragmei secundare hipocalcemiei
DIGESTIV	
- tulburări ale gustului	- retenţie toxine uremice
- greaţă, vărsături, diaree	
- hemoragii digestive	
- insuficienţă pancreatică	
- alterări ale funcţiilor metabolice	
- hepatite virale B	
CARDIOVASCULAR	
- dureri precordiale, frecături pericardice	- pericardită
- suflu sistolic	- anemie
- HTA	- retenţie de sare şi apă, - niveluri crescute de angiotensină II - secreţie crescută de aldosteron - creştere a tonusului simpatic - eliberare crescută de factori vasoconstrictori - scăderea producţiei de hormoni vasopresori - cardiomiopatie - ateromatoză
NEUROLOGIC	
- asterixis	- hipocalcemie
- fasciculaţii, mioclonii	- encefalopatie uremică
- picioare neliniştite	- polineuropatie uremică
- tălpi care ard	
ENDOCRIN	
- funcţia tiroidiană	
- tulburări în sfera sexuală	
GENITO-URINAR	
- pierderea libidoului	- hipogonadism
- impotenţă sexuală	
ALTERĂRI IMUNOLOGICE	
- infecţii bacteriene şi virale	- deficit imunitar

19.6. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI

19.6.1. Profilaxia primară a BCR

Identificarea precoce a pacienților cu BCR este o condiție esențială pentru acordarea unei îngrijiri optime, în scopul încetinirii sau stopării evoluției către dializă, precum și al creșterii calității vieții și reducerii morbidității și mortalității de cauză cardio-vasculară.

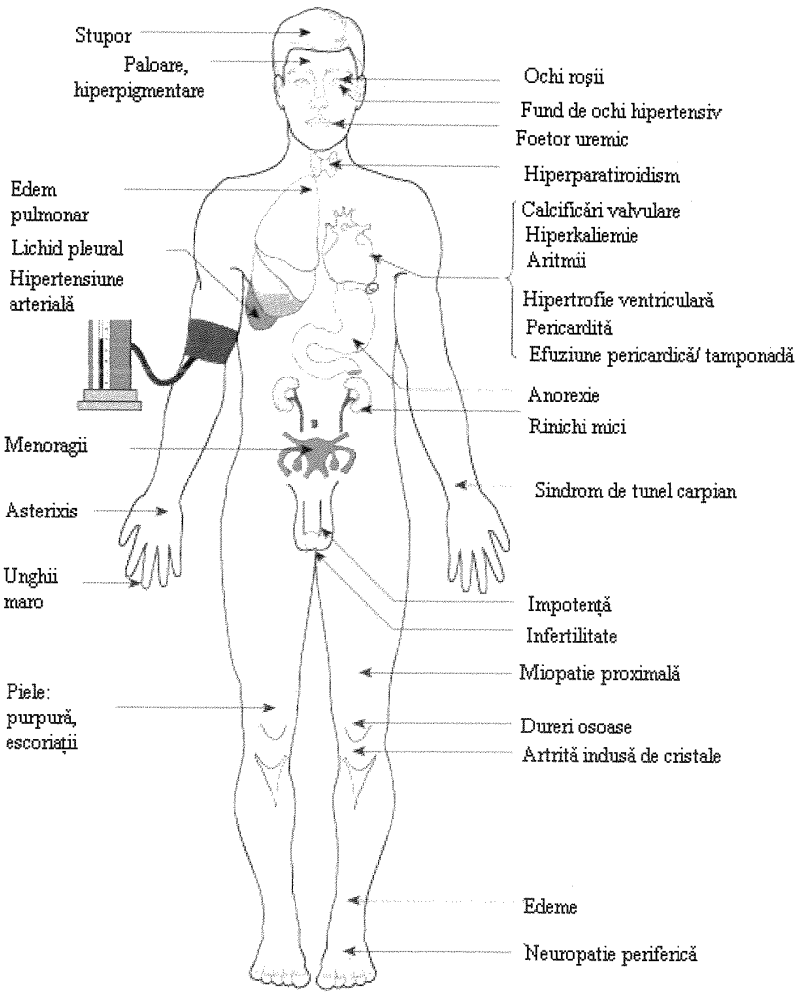


Figura 5. Manifestări specifice uremiei.

Profilaxia primară a bolii cauzale este primul pas în prevenirea BCR. Pentru eficacitatea intervenţiilor primare trebuie să avem în vederea prevenţia afecţiunilor cu risc crescut de BCR:

- *Nefropatia hipertensivă*

Controlul strict al presiunii arteriale pentru a atinge valorile ţintă recomandate de JNC VII (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure): <140/90mmHg sau <130/80mmHg, dacă este asociat diabetul zaharat ar putea, teoretic, să prevină instalarea nefroangiosclerozei.

- *Nefropatia diabetică*

Profilaxia primară a BCR în diabetul zaharat cuprinde măsurile terapeutice aplicate tuturor bolnavilor diabetici cu normoalbuminurie în scopul întârzierii sau prevenirii evoluţiei spre nefropatia diabetică. Intervenţiile terapeutice ţintesc două obiective:

- controlul strict al glicemiei;
- controlul TA;
- monitorizarea excreţiei urinare de albumină;
- combaterea factorilor de risc cardio-vascular: terapie hipolipemiantă, oprirea fumatului.

Pentru controlul TA şi al proteinuriei, prima opţiune terapeutică trebuie să fie medicamentele care interferă cu acţiunea angiotensinei: IECA sau blocanţii receptorilor angiotensinei II.

- *Alte nefropatii*

Pielonefrita cronică, nefropatia obstructivă şi nefropatiile toxice sunt nefropatii a căror evoluţie spre insuficienţă renală este evitabilă prin instituirea măsurilor terapeutice corespunzătoare.Profilaxia primară a declinului funcţional renal se referă la intervenţiile etiologice: terapia antiinfecţioasă, îndepărtarea obstacolului reno-urinar şi întreruperea expunerii la substanţa nefrotoxică responsabilă de BCR. Bolile renale ereditare nu beneficiază ca măsuri de profilaxie primară decât de sfatul genetic.

19.6.2. Profilaxia secundară a bolii cronice de rinichi

Profilaxia secundară cuprinde măsuri terapeutice capabile să încetinească ritmul de degradare a funcţiilor renale pentru a întârzia necesitatea iniţierii terapiei de substituţie a funcţiilor renale.

Factorii de progresie către lezarea ireversibilă a parenchimului renal se împart în *factori modificabili* şi *nemodificabili*. Progresia bolii este relativ independentă de tipul afectării renale iniţiale. Dovezile existente susţin posibilitatea evitării declinului funcţional renal prin intervenţia asupra factorilor de progresie modificabili limitând acţiunea modificărilor adaptative hemodinamice din nefronii restanţi care perpetuează distrucţia ţesutului renal. Tratamentul etiologic este eficace dacă scăderea filtratului glomerular nu a depăşit jumătate din nivelul normal (RFG mai mică de 60ml/min/1,73m^2). Sub această valoare, chiar dacă nefropatia iniţială devine inactivă, progresia declinului funcţiei renale continuă, ca urmare a declanşării mecanismelor

compensatorii. Intervențiile de profilaxie secundară vizează factorii de progresie modificabili şi ele se pot aplica concomitent cu tratamentul etiologic, dacă s-a identificat prezența factorilor de progresie modificabili.

Tabelul 12. Intervenții terapeutice recomandate în diferitele stadii ale bolii cronice de rinichi.

Stadiul BCR	Consecințe metabolice	Intervenții terapeutice
1.afectare renală cu RFG ≥ 90		• controlul strict al glicemiei • controlul strict al presiunii arteriale • medicație specifică bolii renale cauzale: - imunosupresie în glomerulonefrite - evitarea agenților nefrotoxici - depistarea şi reducerea factorilor de risc cardio-vascular - oprirea fumatului - măsuri de încetinire a progresiei şi de reducere a proteinuriei: blocarea sistemului renină-angiotensină
2.afectare renală cu RFG = 60-90	• începe să crească PTH seric • FGF23	• estimarea progresiei prin monitorizarea RFG la 6-12 luni interval; evaluarea şi tratamentul co-morbidităților.
3. RFG = 30-60	• reducerea absorbției calciului (RFG < 50) • scade activitatea lipoproteinlipazelor • malnutriție • debutul hipertrofiei ventriculare stângi • debutul anemiei (deficit de eritropoietină)	• evaluarea şi tratamentul complicațiilor: • monitorizarea dietei • controlul anemiei (eritropoietină, feroterapie) • controlul hiperfosfatemiei (dietă, chelatori intestinali) • controlul hipocalcemiei (vitamina D) • evitarea malnutriției
4. RFG = 15-30	• hiperfosfatemie • acidoză metabolică • tendință la hiperpotasemie • creşterea trigliceridelor plasmatice	• restricție dietetică de potasiu • alcalinizante (bicarbonat de sodiu) • alegerea modalității de dializă • crearea căii de abord vascular pentru hemodializă
5. RFG < 15	• sdr. uremic • boală cardio-vasculară	• inițierea dializei

Stabilirea momentului din care bolnavul trebuie urmărit şi îngrijit prin serviciile de specialitate nefrologice este esențială şi, conform ghidurilor de practică medicală, depinde de nivelul degradării funcțiilor renale. Deşi la aceste valori trimiterea către nefrolog devine obligatorie, este preferabil ca strategia terapeutică adresată BCR

să fie coordonată de serviciile de nefrologie încă de la RFG <60 ml/min/1,73m^2. Este cu atât mai important ca bolnavul să fie trimis mai devreme la nefrolog, cu cât medicul de familie nu are posibilitățile tehnice de realizare a monitorizării corecte a parametrilor legați de evoluția BCR.

Odată depistat, pacientul cu BCR trebuie îndrumat către nefrolog pentru:

- confirmarea diagnosticului;
- identificarea cauzei bolii renale;
- stadializarea BCR;
- evaluarea factorilor de co-morbiditate;
- stabilirea planului terapeutic individualizat;
- evaluare periodică.

Situațiile clinice care impun trimiterea de urgență a pacientului la nefrolog sunt acelea în care poate fi presupusă agravarea bolii sau chiar evoluția spre deces, în absența instituirii prompte a tratamentului de specialitate adecvat:

- creşterea creatininei serice cu 0,3mg/dl sau creştere procentuală a creatininei serice cu mai mult de 50% (1,5 ori) față de valorile anterioare;
- RFG estimată sub 15ml/min/1,73m^2, indiferent de asocierea manifestărilor intoxicației uremice;
- RFG estimată între 15-29ml/min/1,73m^2, dacă BCR nu este cunoscută sau RFG nu este stabilă;
- HTA malignă sau rezistentă la tratament;
- tulburări ale echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic;
- hiperkaliemie >7mEq/l;
- hipokaliemie <2,5mEq/l;
- hipercalcemie >11mg/dl;
- bicarbonat seric <15mEq/l;
- la depistarea proteinuriei peste 0,5g/24h, a hematuriei microscopice persistente cu evaluare urologică negativă;
- în caz de suspiciune a unei boli sistemice cu afectare renală (vasculită, lupus eritematos sistemic etc.);
- dacă asociază anemie discordantă cu stadiul BCR sau anemie severă şi în prezența acidozei metabolice sau a anomaliilor parametrilor metabolismului fosfo-calcic;
- scăderea progresivă a RFG sau creşterea progresivă a creatininemiei la un bolnav în stadiul 3 al BCR (30-60 ml/min/1,73m^2).

19.6.3. Tratamentul progresiei

În toate stadiile BCR este indicată depistarea factorilor favorizanți ai progresiei declinului funcțional renal care acționează după instalarea afectării renale şi combaterea acestora. Ace ştia au fost detaliați în subcapitolul 19.3.2.

Monitorizarea regulată a presiunii arteriale este obligatorie în toate stadiile BCR. Monitorizarea paraclinică trebuie efectuată periodic, la intervale diferite, în funcție de stadiul BCR (cel puțin anual în primele două stadii și mai des pentru cazurile cu RFG <60ml/min/1,73m^2) și trebuie să includă:

- creatininemia pentru estimarea RFG prin ecuații de estimare;
- determinarea proteinuriei;
- examenul sedimentului urinar;
- investigații imagistice renale;
- bilanț hidro-electrolitic și acido-bazic (Na, K, Cl, RA).

Monitorizarea paraclinică mai frecventă este, de asemenea, indicată la bolnavii cu reducerea RFG cu >4ml/min pe an, în prezența factorilor de risc pentru progresie accelerată, în caz de expunere la factori de risc pentru scădere acută a RFG sau când sunt aplicate metode terapeutice de încetinire a progresiei bolii renale.

Strategia de profilaxie secundară în BCR este bazată pe intervenții multiple care asociază mijloacele terapeutice menite să combată factorii de risc. În general, bolile renale cronice progresează lent, cu o rată anuală de reducere a RFG de circa 3ml/min, astfel încât chiar încetinirea ușoară a ratei de progresie poate avea beneficii semnificative (de exemplu, scăderea ritmului de declin funcțional renal de la 3ml/min pe an la 2ml/min pe an, poate întârzia cu circa 15 ani inițierea dializei).

Principalele măsuri de încetinire a progresiei BCR, în funcție de nivelul dovezilor, sunt rezumate în tabelul 13.

Tabelul 13. Măsuri de încetinire a progresiei BCR.

Recomandări de nivel 1
1. Controlul tensiunii arteriale
2. Tratamentul cu IECA
3. Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină II (ARA II)
4. Tratamentul cu inhibitori direcți ai reninei
5. Evitarea blocanților calcici dihidropiridinici
6. Controlul aportului proteic
Recomandări de nivel 2
1. Restricția aportului sodat
2. Controlul aportului hidric
3. Blocante calcice non-dihidropiridinice
4. Inhibitori aldosteronici
5. Dubla blocadă a SRAA (IECA + ARA II)
6. β-blocante
7. Întreruperea fumatului
8. Tratamentul cu allopurinol

19.6.3.1. Restricţia proteică se numără printre primele intervenţii propuse pentru a încetini rata de progresie a afectării renale cronice. Un mare studiu multicentric, randomizat, Modification of Diet în Renal Disease (MDRD) a urmărit clarificarea acestei probleme. S-a concluzionat că o reducere a aportului de proteine cu 0,2 g/kg/zi conduce la scăderea ratei de declin a RFG cu 1,15 ml/min/an (adică cu 29%) şi la creşterea cu 41% a ratei de supravieţuire.

Dovezile disponibile în prezent nu oferă o susţinere puternică a strategiei de restricţie proteică ca tratament eficace în stoparea progresiei afecţiunii în majoritatea formelor de boală renală cronică. Totuşi, o dietă cu restricţie proteică moderată trebuie considerată ca parte componentă a planului terapeutic, care împiedică apariţia unor complicaţii metabolice, cum ar fi acidoza, hiperkaliemia, hiperfosfatemia şi simptomele de uremie.

Se recomandă un aport proteic de aproximativ 0,8 g/Kgc/zi + pierderile urinare la pacienţii cu proteinurie şi BCR, exceptând stările de malnutriţie.

19.6.3.2. Restricţia aportului *de sare* la 80-120 mmol/zi (aproximativ 2-3g NaCl) este recomandată cu scopul de a optimiza efectul anti-proteinuric al IECA, BRA şi blocantelor canalelor de calciu non-dihidropiridinice.

19.6.3.3. Analiza secundară a unor bolnavi incluşi în studiul MDRD, cu RFG între 25-55ml/min/1,73m^2 şi mediana creatininei serice 1,9 mg/dl, a relevat o asociere semnificativă între ***aportul lichidian*** crescut şi progresia mai rapidă a bolii renale. Rata de declin a filtratului glomerular a fost cu 1-1,5 ml/min pe an mai mare la bolnavii cu diureză peste 2,85 litri, comparativ cu cei cu diureză sub 2 litri. În consecinţă, unii autori sugerează că aportul exagerat de lichide (peste 3,5 litri) nu trebuie recomandat de rutină bolnavilor cu BCR, mai ales celor cu polichistoză renală.

19.6.3.4. Mecanismele prin care ***fumatul*** poate exacerba injuria renală includ: hiperfiltrarea glomerulară, disfuncţia endotelială şi accentuarea albuminuriei. Nu există încă studii prospective care să demonstreze beneficiile sevrajului tabagic asupra funcţiei renale. Totuşi, sunt binecunoscute efectele pozitive ale acestei măsuri în prevenirea bolilor cardiovasculare şi pulmonare. De aceea, toţi pacienţii cu BCR trebuie nu numai sfătuiţi să întrerupă fumatul, dar şi asistaţi pentru a atinge acest scop.

19.6.3.5. Măsurile farmacologice de nefroprotecţie includ tratamentul antiproteinuric, controlul tensiunii arteriale, controlul glicemic la diabetici, corecţia acidozei metabolice şi terapia hipolipemiantă cu statine.

Terapia antiproteinurică

Blocarea sistemului renină – angiotensină – aldosteron utilizând:

- ***inhibitori al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)*** - efecte semnificative antiproteinurice (reduc proteinuria cu 35-45% la populaţia non-diabetică), antiinflamatorii, antiproliferative, antifibrotice intraglomerulare, determinând

reducerea ratei de progresie spre BCR terminală cu aproximativ 30%.

- ***blocanții receptorului AT1 al angiotensinei II (ARA2)*** – au avantajul de a bloca Ang II eliberată pe calea chimazei; asociază efecte vasodilatatoare, antiproliferative și antifibrotice prin stimularea receptorilor AT2. Efectul nefroprotector a fost demonstrat în special la pacientul cu diabet zaharat tip II și nefropatie diabetică, dar și la cei cu microalbuminurie incipientă. Losartanul și Irbesartanul reduc cu 18-30% progresia BCR la acești pacienți.
  Utilizarea IECA/ARA2 se asociază cu riscul deteriorării hemodinamic mediate a funcției renale. Acest risc este minor (doar 5-10% dintre pacienți dezvoltă insuficiență renală acută semnificativă care să necesite oprirea administrării medicamentului) și tranzitoriu (la majoritatea pacienților funcția renală se stabilizează sau chiar se ameliorează după 2 luni de tratament). Totuși, după inițierea sau creșterea posologiei IECA la pacienții cu SAR, supravegherea creatininemiei și a kaliemiei este obligatorie. Se recomandă creșterea progresivă a dozei până la doza maximă tolerată.
- ***combinația IECA + ARA2*** nu si-a dovedit superioritatea în ceea ce privește supraviețuirea renală, deși efectul antiproteinuric este superior celor două medicamente luate separat. Mai mult, riscul de hiperkaliemie și hipotensiune arterială este crescut.
- ***antagoniștii aldosteronici (spironolactona și eplerenona)*** reduc suplimentar proteinuria când sunt asociați tratamentului cu IECA/ARA2, reduc glomeruloscleroza și fibroza tubulo-interstițială și suplimentar exercită un efect remodelant cardiac; totuși efectele pozitive asupra progresiei BCR nu sunt pe deplin elucidate.
- ***inhibitorii direcți de renină (Aliskiren)*** determină reducerea susținută și marcată a activității reninei plasmatice, și consecutiv a nivelelor de Ang II și aldosteron; reduc proteinuria și tensiunea arterială administrate în monoterapie sau în asociere cu ARA2.
- ***vitamina D activată și analogii acesteia*** asociați tratamentului cu IECA/ARA2 determină reducerea suplimentară a proteinuriei, a rezistenței la insulină, a tensiunii arteriale, a inflamației și a fibrozei glomerulare și tubulointerstițiale; aceste efecte sunt independente de inhibarea sistemului renină – angiotensină – aldosteron. Deși promițătoare, aceste efecte renoprotective trebuie confirmate în studii randomizate ulterioare.

Blocanții de calciu non-dihidropiridinici reduc semnificativ proteinuria independent de valorile tensionale; pot fi utilizați în renoprotecție când tratamentul cu IECA/ARA2 nu este tolerat sau pentru efect ipotetic adițional.

Suplimentarea cu *bicarbonat* – reduce progresia CKD (vezi subcapitolul *„Factori de progresie ai BCR"*).

Alte măsuri includ:

Inhibarea TGF beta prin:

- ***BMP 7 (bone morfogenic protein 7)*** *reduce fibroza interstițială, scleroza glomerulară, exoresia colagenului de tip I și fibronectinei în modelele experimentale;*
- ***HGF (hepatocyte growth factor)*** *reduce progresia BCR, inflamația, expresia factorului nuclear – kB (NF-kB) și a markerilor profibrotici și previne scleroza glomerulară și fibroza interstițială;*
- ***Fresolimumab,*** *Ac anti TGF beta și-a dovedit eficiența, dar abia în studii de faza 1;*

Reducerea stresului oxidativ şi al inflamaţiei prin:

- ***Sildenafil*** *– inhibitor de fosfodiesterază 5 ce previne apariţia fibrozei în modele experimentale, dar nu are niciun efect asupra celei deja constituite;*
- ***Pentoxifilina*** *scade nivelele serice si urinare de TNF alfa şi atenuează fibroza tubulo-interstiţială; de asemenea reduce proteinuria secundar supresiei MCP1;*
- ***Allopurinolul*** *reduce stresul oxidativ, expresia reninei ameliorează disfuncţia endotelială şi ameliorează progresia CKD;*
- ***Pimagedina*** *inhibă formarea produşilor de glicozilare avansată şi reduce rata de progresie a CKD;*
- ***Pirfenidona*** *– are efect antiinflamator şi antifibrotic, inhibă expresia TGF beta şi fibroneactinei, dovedindu-si efectul renoprotector în special la pacienţii diabetici.*

Terapia antihipertensivă

HTA este considerată, alături de proteinurie, un determinant major al progresiei BCR, precum şi al morbidităţii şi mortalităţii acestor bolnavi. În situaţiile când HTA este asociată unei nefropatii intrinseci, nefroscleroza arteriolară consecutivă se supraadaugă şi favorizează progresia bolii renale. Totodată, valorile crescute ale presiunii arteriale sistemice induc hipertensiune intraglomerulară şi, astfel, contribuie la mecanismul patogenic al BCR şi la agravarea proteinuriei.

Valorile ţintă recomandate sunt:

- sub 130/80 mmHg la pacienţii cu boli renale non-diabetice şi proteinurie sub 1g/zi;
- sub 125/75 mmHg la pacienţii cu diabet zaharat sau proteinurie ≥1g/zi;

Medicaţia de elecţie este reprezentată de blocarea sistemului RAA (inhibitori ai enzimei de conversie sau antagonişti ai receptorilor de angiotensină II) – vezi mai sus.

Controlul glicemiei la diabetici

Istoria naturală a nefropatiei diabetice poate fi influenţată de medicaţia anti-hipertensivă şi de controlul strict al metabolismului glucidic.

Controlul glicemic strict este asociat cu apariţia mai tardivă a proteinuriei clinic manifeste şi cu încetinirea ratei de creştere a creatininemiei la subiecţi cu diabet zaharat tip II. La pacienţii cu diabet zaharat tip I, studiile pe un număr relativ restrâns de subiecţi au evidenţiat reducerea riscului de progresie a nefropatiei, de la microalbuminurie la stadiul proteinuric.

Terapia hipolipemiantă cu statine

Hiperlipemia agravează progresia nefropatiilor induse experimental. Mecanismul presupus este legat de acumularea de lipoproteine cu densitate mică şi lipoproteine oxidate la nivelul mezangiului, fapt ce duce la schimbarea structurii şi funcţiei acestuia şi favorizează proliferarea celulară şi expansiunea mezangiului cu apariţia glomerulosclerozei.

Terapia farmacologică hipolipemiantă trebuie iniţiată când concentraţia serică a LDL-colesterolului depăşeşte 130mg/dl, iar obiectivul tratamentului este menţinerea unui nivel de LDL-colesterol < 100mg/dl.

Deşi efectele favorabile ale statinelor ar putea fi datorate reducerii lipidelor plasmatice (LDL), nu poate fi exclusă participarea efectelor pleiotrope ale acestor medicamente:

- reducerea acumulării matricei extracelulare deoarece inhibă producția de colagen și fibronectină a celulelor mezangiale;
- reducerea proliferării celulare (celule mezangiale, celulele musculare netede tubulare sau vasculare);
- reducerea exprimării factorilor de creștere ai țesutului conjunctiv;
- reducerea eliberării de chemokine și citokine din celulele mezangiale și monocite;
- ameliorarea funcției endoteliului;
- efecte benefice pe hemodinamica glomerulară.

Aceste efecte renoprotective sunt deocamdată neconfirmate clinic, existând analize pozitive post hoc/secundare ale unor trialuri (TNT trial, GREACE study) dar și analize clar negative/neutre ale unor trialuri prospective mari (SHARP).

Până în prezent, nu există date care să susțină efectul reno-protector al terapiei hipolipemiante cu fibrați.

19.6.4. Tratamentul anemiei

Definiția anemiei secundare BCR este scăderea hemoglobinei sub 13g/dl la bărbați și sub 12g/dl la femei. Investigațiile recomandate, indiferent de stadiul BCR includ: hemoleucograma completă, numărul de reticulocite, feritina serică, saturația transferinei, nivelurile B12 și acid folic.

Reevaluarea sindromului anemic la pacienții cu BCR std. 3 dar fără anemie trebuie sa aibă loc anual, la pacienții cu BCR std. 4-5 nedializați cel puțin la 6 luni, iar la pacienții din programul cronic de dializă la cel puțin 6 luni. Tratamentul anemiei renale include trei măsuri terapeutice: tratamentul cu fier, tratamentul cu eritropoietină și transfuziile de sânge.

Atât la pacienții fără tratament, cât și la pacienții sub terapie cu EPO, se recomandă un tratament de probă cu fier i.v., atunci când se dorește corecția anemiei la valori ale feritinei sub 500 ng/ml și saturația transferinei sub 30%. La inițierea tratamentului cu fier trebuie luate in considerație atât beneficiile (ameliorarea simptomelor, evitarea transfuziilor și a tratamentului cu EPO), cât și posibilele riscuri (șoc anafilactic sau efecte adverse pe termen lung necunoscute încă).

Se alege calea de administrare i.v. în funcție de severitatea deficitului de fier, capitalul venos, răspunsul la tratamente anterioare cu fier, complianța pacientului. Administrarea primelor doze se va face în prezența personalului medical, pregătit pentru posibilitatea unor reacții adverse severe. Evaluarea ulterioară a depozitelor de fier se va face la 3 luni.

Inițierea tratamentului cu eritropoietină se va face la pacientul cu BCR după corecția altor cauze de anemie, inclusiv deficit de fier sau sindrom inflamator, cu monitorizarea hemoglobinei, inițial lunar. Vor fi luate în considerație și posibilele efecte adverse (accident vascular cerebral, trombozarea accesului vascular sau hipertensiune arterială). Se recomandă prudență în inițierea tratamentului cu EPO la pacienții cu neoplazii, antecedente de neoplazii sau accident vascular cerebral.

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu EPO la pacienții cu valori ale

hemoglobinei > 10g/dl. La pacienţii cu BCR nedializaţi şi Hb <10g/dl tratamentul cu EPO va fi individualizat în funcţie de rata de scădere a hemoglobinei, necesitatea transfuziilor, prezenţa simptomelor secundare anemiei şi riscurile asociate terapiei cu EPO. La pacienţii cu BCR std. 5D tratamentul cu EPO ar trebui iniţiat la valori ale Hb între 9 şi 10 g/dl, pentru a evita scăderea acesteia sub 9 g/dl.

Dintre agenţii stimulanţi ai eritropoiezei fac parte: eritropoietina recombinantă umană (rHuEpo), darbepoietina alfa, C.E.R.A. (*Continuous Erythropoietin Receptor Activator - methoxypolyethylene glycol* – epoietin beta).

Darbepoietina alfa este un agent de generaţia a doua, un analog de eritropoietină cu două lanţuri suplimentare la capătul amino. Acestea îi conferă o stabilitate metabolică suplimentară şi un clearance scăzut, permiţând creşterea intervalului de administrare la 2 săptămâni sau lunar. Factorul de conversie între epoietina alfa/beta şi darbepoietinum alfa este de 200UI:1 μg.

Bioingineria genetică a permis obţinerea de agenţi stimulaţi ai eritropoiezei care să poată fi administraţi la intervale mari de timp, cum ar fi **C.E.R.A.** (*Continuous Erythropoietin Receptor Activator*). Acesta are o durată de înjumătăţire de aproximativ 130 de ore, permiţând administrarea lunară.

Hematide este un peptid care mimează efectul eritropoietinei, fără a avea nicio asemănare structurală cu EPO nativă sau recombinată. Face parte actualmente din studii de fază III. Avantajele promise sunt stabilitatea crescută, care permite depozitarea la temperatura camerei, acţiune farmacodinamică extinsă, care va permite administrarea lunară, şi absenţa reacţiei încrucişate cu anticorpii anti-EPO, permiţând tratamentul PRCA (*pure red cell aplasia*).

„Stabilizatorii HIF" oferă o altă perspectivă în tratamentul anemiei. Sunt inhibitori competitivi ai unor enzime implicate în metabolismul HIF (*hipoxia inducing factors*). Prin acest mecanism ar putea creşte producţia endogenă de EPO. Singurul produs de acest gen este deocamdată în studii de fază II, şi se administrează oral.

Se vorbeşte despre **rezistenţă la tratamentul cu ASE** atunci când valorile hemoglobinei nu cresc în prima lună de la iniţierea tratamentului. Principalele cauze ale rezistenţei la tratamentul cu EPO sunt enumerate în tabelul 14.

Tabelul 14. Cauzele anemiei din BCR.

Cauze principale (frecvente)	Cauze secundare (rare)
Deficitul de fier	Complianţa scăzută la tratamentul cu ASE
Infecţie, inflamaţie Dializă inadecvată	Sângerări Hiperparatiroidism Deficit de B_{12}şi folaţi Hemoliză Sindrom mielodisplazic Hemoglobinopatii Tratamentul cu IECA, ARA II Deficit de carnitină Anticorpi anti-EPO

19.6.5. Tratamentul tulburărilor minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi

Tratamentul bolii osoase la pacientul dializat are ca obiective biologice scăderea nivelurilor ridicate de fosfor, normalizarea calciului seric precum şi menţinerea nivelului parathormonului între de 2 ori şi 9 ori limita superioară a valorii de referinţă pentru fiecare laborator în parte, conform ultimelor recomandări KDIGO 2009. În ceea ce priveşte hiperfosfatemia, se ştie faptul că aceasta reprezintă un factor de risc important nu numai pentru hiperparatiroidismul secundar, cât mai ales pentru boala cardiovasculară. Niveluri crescute de fosfor împreună cu un produs fosfo-calcic crescut, sunt asociate cu un risc crescut de calcificări vasculare, valvulare sau de ţesuturi moi la pacientul cu boală renală cronică. Până în prezent nu s-au realizat studii prospective care să demonstreze beneficiile menţinerii sau corecţiei fosforului în limite normale, recomandările actuale de tratament bazându-se doar pe studii observaţionale care au demonstrat o asociere între nivelurile crescute de fosfor şi mortalitatea cardio-vasculară. Deşi ghidul KDIGO 2009 nu recomandă un interval precis în care trebuie menţinută fosfatemia, considerăm ca ţinta pentru fosfor ar trebui să fie intervalul 3,5-5,5 mg/dl, majoritatea studiilor arătând o creştere a mortalităţii la valori ale fosforului mai mari de 5,5 mg/dl. La fel ca hiperfosfatemia, hipofosfatemia severă (P<0,65mmol/l) se poate asocia cu o mortalitate crescută, din fericire aceasta survenind doar la aproximativ 5% din pacienţii dializaţi.

19.6.5.1. Tratamentul hiperfosfatemiei

Măsurile dietetice care limitează aportul de fosfor la doar 800-1200 mg/zi sau echivalentul a 8400 mg/săptămână reprezintă cheia menţinerii fosforului în limite normale. Aceste măsuri trebuie implementate însă cu atenţie la pacientul dializat pentru a minimaliza riscul malnutriţiei protein-calorice. Dintre alimentele bogate în fosfor amintim produsele lactate, băuturile răcoritoare (în special cola), produsele din carne, ficatul, fasolea, alunele, batoanele de cereale, aditivii alimentari.

Hemodializa reduce aproximativ 800 mg fosfor per şedinţă (2400 mg/săpt.) acesta rămânând însă inferior aportului exogen săptămânal. Filtrele de dializă cu permeabilitate crescută sau cu suprafeţe mai mari cresc adiţional clearance-ul fosforului doar într-o mică măsură (15-20%), acest lucru fiind datorat faptului că echilibrul concentraţiilor de fosfor la nivelul membranei de schimb se realizează rapid în prima parte a dializei.

Tratamentul medicamentos al hiperfosforemiei cuprinde mai multe clase de medicamente:

- Chelatorii de fosfor cu conţinut de calciu (carbonat si acetat de calciu) – reprezintă prima linie medicamentoasă în tratamentul hiperfosfatemiei. În general doza maximă de calciu nu trebuie să depăşească 1,5 g/zi, iar în caz de hipercalcemie, administrarea acestora trebuie întreruptă;
- Sevelamerul - este un chelator de fosfat non-absorbabil care nu conţine calciu, având astfel avantajul de a nu produce hipercalcemie;
- Carbonatul de lantanum - este un alt chelator de fosfor care nu conţine calciu, fiind

util, la fel ca şi sevelamerul, la pacienţii cu risc de hipercalcemie;

- Sărurile de aluminiu - au constituit principala terapie a hiperfosfatemiei până la mijlocul anilor 80 când s-a descoperit faptul că acumularea aluminiului la pacientul dializat poate conduce la efecte adverse hematologice, neurologice şi osoase. Deşi au o eficacitate mare, aceste medicamente sunt rareori utilizate în practica curentă;
- Combinaţiile între carbonatul de magneziu şi sărurile de calciu – pot fi de asemenea utilizate pentru tratamentul hiperfosfatemiei, combinând eficacitatea chelatorilor pe baza de calciu cu efectele benefice ale magneziului.

Alegerea unui anumit medicament se face în funcţie de stadiul bolii renale, ţinând cont de beneficii sau de reacţiile adverse, de dovezi ale calcificării vasculare sau ale altor ţesuturi moi sau de alţi parametri ai bolii osoase (teste biochimice, iar dacă este posibil de probe histologice osoase).

19.6.5.2. Menţinerea în limite normale a calcemiei

Trebuie menţinută în limite normale (între 8,4 şi 9,5 mg%) prin administrarea de preparate de calciu în afara meselor principale pentru a favoriza absorbţia intestinală a calciului în caz de hipocalcemie, sau prin întreruperea administrării de vitamină D sau analogi ai vitaminei D la cei cu hipercalcemie. În plus, la pacienţii dializaţi, menţinerea în limite normale a calcemiei se realizează prin utilizarea unui dializat cu o concentraţie de calciu între 1,25 şi 1,5 mmol/l.

19.6.5.3. Tratamentul hiperparatiroidismului secundar

Tratamentul hiperparatiroidismului secundar reprezintă un alt obiectiv la pacientul cu BCR, acesta fiind asociat cu un risc crescut de morbi-mortalitate. Acest obiectiv este realizat prin intermediul mai multor strategii terapeutice care cuprind:

- Normalizarea calciului, chelatori de fosfor;
- Vitamina D activă sau analogi de vitamină D (paricalcitol) - vitamina D *activă* inhibă secreţia de PTH, utilizarea acesteia fiind limitată doar de apariţia hipercalcemiei, a hiperfosfatemiei sau a bolii osoase adinamice. Pe lângă efectele pe metabolismul fosfo-calcic, vitamina D are şi efecte pleiotrope, extrascheletice – imunomodulator, antiinflamator şi protecţie endotelială. De asemenea sunt descrise efecte antiproteinurice legate de acţiunea protectivă la nivel podocitar şi interacţiunea cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron prin inhibarea secreţiei de renină. Sunt disponibile mai multe preparate, cele mai utilizate fiind calcitriolul, doxercalciferolul şi alfacalcidiolul;
- Calcimimetice - sunt agenţi terapeutici care cresc sensibilitatea receptorului de calciu de la nivel paratiroidian, chiar şi pentru niveluri reduse ale calciului extracelular, inhibând astfel secreţia de PTH. Cinacalcetul, singurul reprezentant al clasei, nu influenţează absorbţia intestinală de calciu sau fosfor, scăzând PTH-ul fără a creşte calcemia sau fosfatemia;
- Paratiroidectomie este indicată la pacienţii cu hiperparatiroidism sever persistent (PTH >800 pg/ml) în ciuda tratamentului farmacologic, sau când tratamentul medicamentos nu este tolerat din cauza efectelor adverse.

19.6.5.4. Abordarea osului adinamic

În cazul unui *turnover* osos scăzut, atunci când avem de a face cu un os adinamic, trebuie utilizate soluții de dializat cu o concentrație de calciu care să nu depășească 1,25 mmol/l, deoarece nivelul scăzut al calciului la acești pacienți reprezintă un important stimul pentru secreția de PTH. Chelatorii de fosfor și vitamina D trebuie evitați la pacienții cu parathormon scăzut deoarece ei tind să inhibe și mai mult secreția sa.

19.6.6. Tratamentul tulburărilor de coagulare

Tulburările de coagulare la pacienții cu BCR sunt reprezentate de o modificare a hemostazei primare, cu prelungirea timpului de sângerare. Dializa adecvată (kT/v > 1,2 în HD și kT/v > 1,7 în DP) și utilizarea membranelor biocompatibile high-flux ameliorează timpul de sângerare, probabil prin eliminarea anumitor toxine uremice. Manifestările hemoragice sunt mai puține în dializă peritoneală comparativ cu hemodializa. Se recomandă programarea intervențiilor chirurgicale majore la 12-24 de ore după ședința de HD. Efectele heparinei nefracționate pot persista și 2-3 ore, chiar mai mult în cazul heparinelor cu greutate moleculară mică. În anumite cazuri se poate minimiza doza de heparină sau utiliza citratul ca anticoagulant. Administrarea de sulfat de protamină (1 mg la 100 U heparină administrat în 10 minute) poate fi luată în considerare în cazul sângerărilor abundente și a prelungirii timpului de tromboplastină.

19.6.7. Tratamentul manifestărilor cutanate din BCR

Abordarea pacientului cu prurit uremic începe prin excluderea altor cauze: urticarie, psoriazis, dermatită atopică, manifestări secundare hepatitelor cronice, hipotiroidismului sau diabetului zaharat.

Optimizarea dializei și a statusului nutrițional scad prevalența și severitatea pruritului uremic. Controlul dezechilibrelor fosfo-calcice îmbunătățește simptomatologia, dar paratiroidectomia și-a demonstrat un efect benefic în ameliorarea pruritului uremic. Administrarea topică de creme emoliente este printre primele măsuri terapeutice, în ciuda rezultatelor contradictorii. Antihistaminele de generația a doua, cum ar fi Ketotifenul (2-4 mg/zi), ar putea avea efecte asupra PU. Fototerapia (UVB), în cure de 2-3 săptămâni, ameliorează pruritul pe o perioadă de până la câteva luni. Trebuie avut în vedere riscul potențial cancerigen al fototerapiei de lungă durată. Administrat după dializă, Gabapentin (300 mg) ameliorează pruritul. În cazul administrării cronice se recomandă scăderea dozelor pentru a preveni efectul neurotoxic.

19.6.8. Tratamentul manifestărilor neurologice din BCR

Tulburările neurologice asociate BCR pot include atât afectarea sistemului nervos central cât și manifestări periferice. Manifestările severe ale encefalopatiei uremice se remit în zile/săptămâni de la inițierea dializei. Aceleași simptome se remit și post-transplant.

Corecţia anemiei cu eritropoietină se asociază cu ameliorarea funcţiei cognitive şi ameliorarea electroencefalogramei. Tratamentul cu analogi de vitamina D sau cinacalcet s-a dovedit benefic dacă considerăm parathormonul ca posibilă neurotoxină. Polineuropatia periferică progresivă indică de asemenea necesitatea iniţierii dializei la pacienţii cu BCR stadiul 5. Simptomele se ameliorează după iniţierea unei tehnici de supleere renală. Durerea neuropată poate fi tratată cu antidepresive triciclice (ex. amitriptilinum 10-25 mg până la 75-150 mg la culcare) sau antiepileptice (ex. carbamazepină, 200-400 mg până la doza maximă de 1200 mg; fenitoină, 100-200 mg, maxim 600 mg). Gabapentinum este utilizat uneori în tratamentul neuropatiei, dar cu efecte toxice în contextul clearance-ului scăzut din BCR.

Bibliografie selectivă

- Barr E. L. M., Magliano D. J., Zimmet P. Z., Polkinghorne K. R., Atkins R. C., Dunstan D. W., Murray S. G., Shaw J. E. The AusDiab Report *International Diabetes Institute, Melbourne, Australia* 2006.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors – United States, 1999-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56(8):161-165.
- Cirillo M., Laurenzi M., Mancini M., Zanchetti A., Lombardi C., De Santo N. G.: Low glomerular filtration in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness *Kidney Int* (2006) 70, 800–806.
- Coresh J., Astor B. C., Greene T., Eknoyan G., Levey A. S. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
- Covic A., Schiller A., Constantinescu O., Bredeţean V., Mihăescu A., Olariu N., Seica A., Cepoi V., Gusbeth-Tatomir P. Stage 3-5 chronic kidney disease--what is the real prevalence in Romania?. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2008 Oct-Dec;112(4):922-31.
- Covic A. şi col. Hemodializa-Principii Teoretice şi Practice. Casa Editorială Demiurg, 2010.
- Hallan S. I., Coresh J., Astor B. C., Åsberg A., Powe N.R., Romundstad S. Hallan HA, Lydersen S., Holmen J: International Comparison of the Relationship of Chronic Kidney Disease Prevalence and ESRD Risk *J Am Soc Nephrol* 17: 2275–2284, 2006.
- Health, United States, 2007, With Chartbook on Trends in the Health of Americans - CDC National Center for Health Statistics 2007.
- Ghid de Diagnostic şi Tratament al Tulburărilor Minerale Osoase Asciate Bolii Cronice de Rinichi. Casa editorială Demiurg 2010.
- Keith D. S., Nichols G. A., Gullion C. M., Brown J. B., Smith D. H. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659-663.
- Lysaght M. J. Maintenance Dialysis Population Dynamics: Current Trends and Long-Term Implications *J Am Soc Nephrol* 13:S37-S40, 2002.
- Mircescu G., Capşa D., Covic M., Caprioară-Gherman M., , Gluhovschi G., Golea O., Ursea N., Gârneaţă L., Cepoi V., Constantinovici N, Nephrology and renal replacement therapy in Romania—transition still continues (Cinderella story revisited) *Nephrol Dial Transplant*, Volume 19, Number 12, 15 December 2004 , pp. 2971-2980(10).

- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1-S000, 2002 (suppl 1).
- Nitsch D., Dietrich D. F., von Eckardstein A., Gaspoz J. M., Downs S. H., Leuenberger P., Tschopp J. M., Brandli O., Keller R., Gerbase M. W., Probst-Hensch N. M., Stutz E. Z., Ackermann-Liebrich U. and the SAPALDIA team Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 935–944.
- Otero A., Gayoso P., Garcia F., de Francisco A. L., on behalf of the EPIRCE study group Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study *Kidney Int,* Vol. 68, Supplement 99 (2005), pp. S16–S19
- Shulman N. B., Ford C. E., Hall W. D., Blaufox M. D., Simon D., Langford H. G., et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. *Hypertension.* 1989;13(suppl I):I80–I93.
- Tonelli M., Keech A., Shepherd J., Sacks F., Tonkin A., Packard C., Pfeffer M., Simes J., Isles C., Furberg K., West M., Craven T., Curhan G. Effect of Pravastatin in People with Diabetes and Chronic Kidney Disease *J Am Soc Nephrol* 16: 3748-3754, 2005.
- US Renal Data System. Excerpts from the 2000 US Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 36:S1-S279, 2000 (suppl 2).
- Zhang Q. L. Rothenbacher D.: Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review *BMC Public Health* 2008, 8:117.
- Zoccali C., Kramer A., Jager K. A. Chronic kidney disease and end-stage renal disease—a review produced to contribute to the report 'the status of health in the European union: towards a healthier Europe' *NDT Plus* (2009).

CAPITOLUL 20

TERAPIILE DE SUBSTITUŢIE A FUNCŢIEI RENALE

I. HEMODIALIZA

20.1. INTRODUCERE

Pentru mai bine de 100 de ani de la descrierea clasică a bolii cronice de rinichi, nu a existat nicio îmbunătățire în prognosticul acestor pacienți. O funcție renală adecvată este esențială pentru susținerea vieții, iar până în a doua jumătate a secolului trecut boala cronică de rinichi reprezenta un drum inexorabil, progresiv, către deces.

Prin apariția dializei, ca metodă de substituție a funcției renale, în urmă cu aproximativ 50 de ani, a fost făcută posibilă supraviețuirea a mai mult de 1 milion de pacienți cu afectare renală în stadiul terminal în întreaga lume. Principalul obiectiv al dializei este de a restabili homeostazia intra şi extracelulară caracteristică unei funcții renale normale.

20.2. MOMENTUL INIŢIERII

Odată ce boala cronică de rinichi evoluează spre stadiul final, pacientul trebuie pregătit, atât fizic cât şi psihologic, pentru terapia de supleere a funcției renale. La mulți pacienți este posibilă predicția aproximativă a momentului în care stadiul 5 al BCR este atins; această informație este utilă pentru pacient şi asigură o perioadă optimă în vederea creării accesului vascular.

În mod tradițional, indicatorii pentru începerea dializei sunt semnele şi simptomele uremiei, în combinație cu rezultate biochimice specifice din sânge şi plasmă. Există anumiți **parametri clinici ce indică necesitatea inițierii hemodializei:**

- Pericardita sau pleurezia (indicație de urgență);
- Encefalopatie sau neuropatie uremică progresivă, cu semne clinice precum confuzie, asterixis, mioclonus, pareze sau, în cazurile severe, convulsii (indicație de urgență);
- Hemoragie clinic semnificativă secundară uremiei (indicație de urgență);
- Hiperhidratare refractară la diuretice;

- Hipertensiune arterială neresponsivă la medicaţia antihipertensivă;
- Tulburări metabolice persistente refractare la terapia conservatoare: hiperpotasemia, acidoza metabolică, hipercalcemia, hipocalcemia şi hiperfosfatemia;
- Greaţa şi vărsăturile ce împiedică alimentaţia;
- Malnutriţia.

Acestea au totuşi un potenţial ameninţător de viaţă ridicat, astfel încât pot fi luate în calcul şi alte indicaţii mai puţin acute pentru iniţierea dializei. Aceste *indicaţii relative* includ scăderea atenţiei şi puterii cognitive, depresie, prurit şi sindromul picioarelor neliniştite.

Ghidurile de practică clinică sugerează că dializa ar trebui iniţiată în momentul în care valoarea *clearance*-ul creatininei scade sub 15 ml/min, cu excepţia cazurilor în care pacientul este asimptomatic sau are o greutate uscată stabilă şi nu este hiperhidratat. Aceste ghiduri practice trasează direcţii în vederea unei corecte evaluări şi terapii a complicaţiilor BCR, asupra modalităţii de supleere renală, crearea accesului vascular, administrarea eritropoietinei şi temporizarea până la iniţierea dializei, având astfel un impact major asupra tratamentului bolnavilor renali cronici.

Numeroase studii observaţionale şi caz-control au sugerat că iniţierea dializei mai devreme ar îmbunătăţi supravieţuirea, calitatea vieţii şi ar reduce complicaţiile pacienţilor, astfel încât în ultima perioadă s-a observat o tendinţă la a începe dializa la valori relativ crescute ale ratei de filtrare glomerulară. Creşterea masivă a numărului de persoane intrate în program cronic de dializă a dus astfel la o creştere proporţională a resurselor financiare şi umane implicate.

Studii mai recente, publicate după 2002, au comparat supravieţuirea pacienţilor la care s-a iniţiat dializa la niveluri variate ale *clearance*-ului creatininei. Şase studii observaţionale, ce au inclus un număr impresionant de pacienţi, din baze de date tip registru (incluzând USRDS, *Bureau of National Health Insurance* in Taiwan, *European Registry*, REIN *French Registry* şi *Canadian Organ Replacement Registry*), au demonstrat reducerea progresivă a mortalităţi atunci când dializa se iniţiază la niveluri mai scăzute ale *clearance*-ului creatininei. Aceste studii furnizează dovezi convingătoare şi reproductibile în legătură cu faptul că există o asociere între un *clearance* al creatininei mai mare la iniţierea dializei şi creşterea mortalităţii.

Un alt studiu observaţional suedez, recent terminat, a ajuns la aceeaşi concluzie: mortalitatea a fost mai mare la pacienţii la care s-a iniţiat dializa la niveluri mai mare ale ratei de filtrare glomerulară.

Studiul IDEAL (*The Initiating Dialysis Early and Late Study*) este singurul studiu prospectiv randomizat ce a analizat dacă momentul iniţierii hemodializei cronice influenţează mortalitatea la pacienţii cu boală cronică de rinichi, efectuat până în prezent. În acest studiu 828 de pacienţi au fost randomizaţi în două grupuri, numite „timpuriu" şi „târziu", funcţie de rata de filtrare glomerulară la momentul iniţierii dializei. Acest studiu a demonstrat că ignorarea *clearance*-ului de creatinină şi iniţierea dializei pe baza simptomelor nu prezintă niciun dezavantaj. Comparativ cu iniţierea supleerii renale la un *clearance* al creatininei de 10-14 ml/min/ 1,73 m^2 (în absenţa simptomelor), prin monitorizarea atentă a pacienţilor pentru

apariția simptomelor sau până la un *clearance* de 5-7 ml/min/1,73 m^2 s-a obținut o amânare cu 6 luni a dializei (cu posibile economii importante de buget și personal).

În concluzie, datele actuale sugerează că aprecierea funcției renale prin creatinina serică (sau clearance al creatininei) este nefolositoare, chiar greșită, ca indicator de inițiere a hemodializei.

20.3. PRINCIPII FIZIOLOGICE – MECANISMELE TRANSPORTULUI SOLVIȚILOR

Urina finală reprezintă rezultatul unor procese de reabsorbție și secreție realizate cu un consum de oxigen apreciabil la nivelul epiteliului tubular. Epurarea prin rinichiul artificial este dependentă doar de forțele fizice de difuzie și convecție ce se exercită la suprafața unei membrane semipermeabile. Conceptual, această membrană semipermeabilă poate fi privită ca o folie perforată, cu numeroși pori sau găuri. Moleculele de apă și cele cu greutate moleculară mică pot trece prin porii membranei, în timp ce solviții mai mari (ex. proteinele) nu o pot face.

Solviții care pot trece prin porii membranei sunt transportați prin două mecanisme diferite: difuzia și ultrafiltrarea (convecția).

20.3.1. Difuzie

Descrie mișcarea solviților dintr-un compartiment în altul, bazându-se pe gradientul de concentrație dintre cele două compartimente și fiind rezultatul mișcării Browniene. Moleculele mici, mișcându-se la o viteză mai mare, vor atinge membrana mai des, iar transportul lor prin membrană va fi mai mare. Cu cât o moleculă este mai mare, cu atât transportul de-a lungul membranei va fi mai dificil (vezi figura 1).

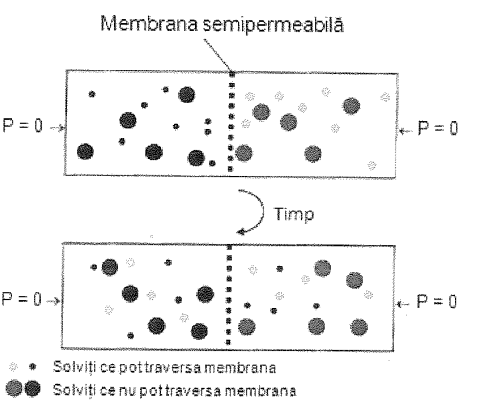


Figura 1. Prezentarea schematică a difuziei.

Reprezintă principalul mecanism de epurare a toxinelor în timpul dializei.

20.3.2. Ultrafiltrare

Moleculele de apă sunt foarte mici, ceea ce le permite să traverseze toate membranele semipermeabile. Ultrafiltrarea are loc atunci când apa, sub acțiunea unei forțe hidrostatice sau osmotice, este împinsă prin membrană. Acei solviți care pot trece prin porii membranei, sunt transportați odată cu apa, pasiv (vezi figura 2).

Trebuie reținut că acest mecanism nu depinde de gradientul de concentrație dintre cele două compartimente, iar epurarea este direct legată de rata de ultrafiltrare.

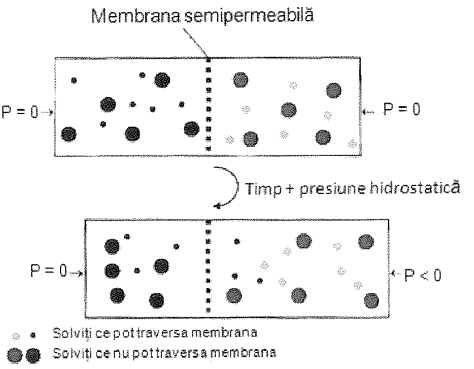


Figura 2. Prezentarea schematică a ultrafiltrării.

20.4. APARATUL DE DIALIZĂ

Scopul aparatului de dializă este de a aduce sângele şi dializatul la nivelul rinichiului artificial, unde difuzia şi convecția pot avea loc.

Aparatul de hemodializă cuprinde două circuite: circuitul sanguin extracorporeal şi circuitul dializatului (vezi figura 3).

20.4.1. Circuitul sanguin extracorporeal

Circuitul sanguin începe la nivelul accesului vascular, sângele fiind pompat de aici pe "linia arterială" până la nivelul filtrului de dializă, ulterior sângele fiind restituit pacientului prin intermediul circuitului venos.

20.4.1.1. Calea de abord vascular – este reprezentată fie de fistula sau proteza vasculară arterio-venoasă, fie de cateterul venos central (vezi mai jos).

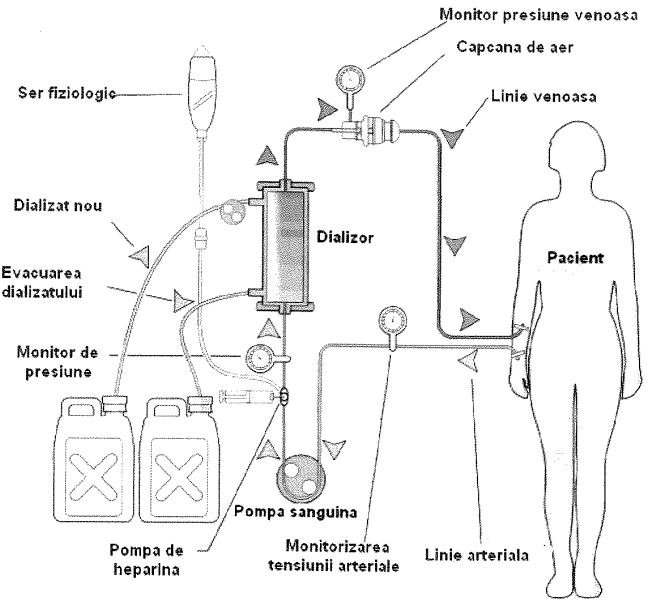


Figura 3. Prezentarea schematică a aparatului de hemodializă.

20.4.1.2. Tubulatura – este alcatuită din linia arterială prin care sângele circulă de la pacient la dializor şi linia venoasă prin care sângele circulă de la dializor la pacient. Atât la nivelul liniei arteriale cât şi la nivelul celei venoase se regăsesc capcane de aer cu scopul de detecta prezența şi a evita pătrunderea aerului sau a cheagurilor sanguine în circuitul sanguin. De asemenea pe traiectul liniilor se regăsec dispozitive pentru monitorizarea presiunii sanguine din circuit cât şi dispozitive speciale de unde se poate recolta sânge sau administra medicamente intravenos în timpul sedintei de dializă.

20.4.1.3. Pompa de sânge – asigură fluxul sanguin la nivelul întregului circuit, cu un debit modificabil dependent de calitatea abordului vascular. În general pentru fistula A-V se preferă un debit sanguin de peste 300 ml/min, iar în cazul cateterului venos central se acceptă debite între 200 şi 250 ml/min.

20.4.1.4. Dializorul – este alcătuit din două compartimente prin care circulă sângele pe de o parte şi dializatul de cealaltă parte, separate de o membrană semi-permeabilă. Dacă sângele şi dializatul ar rămâne în contact static, în timp concentrația toxinelor ar deveni egală şi nici un schimb nu ar mai avea loc. În practică, pentru a evita apariția acestui echilibru şi pentru a menține gradientul de concentrație, direcția de curgere a sângelui prin dializor este opusă celei a dializatului (vezi figura 4).

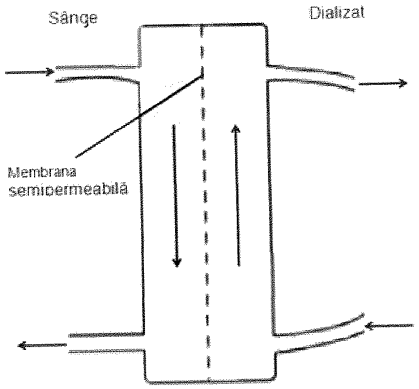


Figura 4. Prezentarea schematică a dializorului.

Filtrul de dializă trebuie să îndeplinească urmatoarele *condiţii* pentru asigurarea unei dialize eficiente:

- biocompatibilitate;
- capacitate crescută de epurare a substanţelor toxice;
- pierdere minimă de sânge sau de alte componente vitale la nivelul membranei de schimb;
- dimensiuni reduse.

20.4.2. Circuitul dializatului

Dializatul este constituit din apă intens purificată în care s-au adăugat, în concentraţii bine definite, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, clor, bicarbonat şi dextroză. Aceste concentraţii pot fi individualizate de la un pacient la altul, în funcţie de profilul biologic al fiecăruia (ex. la un pacient cu calciu seric crescut se poate opta pentru un dializat cu calciu scazut etc.). Toxinele ce se acumulează în sângele uremic lipsesc din soluţia de dializă, astfel încât atunci când sângele şi dializatul sunt alăturate prin membrana semipermeabilă, rata de transfer a acestora este mai mare dinspre sânge spre dializat.

20.5. ABORDUL VASCULAR

Accesul vascular este esenţial pentru efectuarea unor şedinţe de hemodializă adecvate la pacientul uremic, cât şi pentru reducerea morbidităţii şi mortalităţii la această categorie de pacienţi. Cele 3 tipuri majore de acces vascular sunt: fistula arterio-venoasă nativă (FAV), proteza vasculară arterio-venoasă (PVAV) şi cateterul venos central (CVC).

Mortalitatea generală a pacienților dializați pe cateter venos central este cu 40-70% mai mare decît a celor care au o FAV sau o proteză vasculară, independent de prezența comorbidităților și a altor factori. Din nefericire, la peste 75% dintre pacienți, hemodializa se inițiază pe CVC, majoritatea pacienților neavând un access vascular permanent funcțional la momentul debutului dializei cronice.

Accesul vascular *ideal* ar trebui să îndeplinească următoarele criterii:

- să fie facil de creat – inserat;
- să fie utilizabil imediat;
- să ofere un flux sangvin mare, care să permită o dializă adecvată;
- să posede o patență („supraviețuire") îndelungată;
- să se asocieze cu o rată redusă a complicațiilor.

Niciunul dintre cele 3 tipuri majore de acces vascular nu îndeplinesc toate cele 5 criterii. În prezent, FAV este considerată modalitatea optimă de abord vascular la pacientul hemodializat cronic.

Pacientul va fi trimis spre a fi consultat de către chirurgul vascular când:

- creatinina serică > 4mg/dl sau,
- *clearance*-ul de creatinină < 25 ml/min sau,
- când se anticipează necesitatea unui acces vascular în mai puțin de 1 an.

Acesta va examina membrele superioare ale pacientului și va indica cel mai bun loc pentru efectuarea unei FAV native, pacientul fiind instruit pentru a se evita puncționarea venelor respective. De multe ori, adresarea târzie a pacientului cu boală cronică de rinichi către nefrolog determină întârzierea efectuării AVP și inițierea dializei pe cateter venos central, cu consecințe negative directe asupra supraviețuirii pe termen scurt, mediu și lung. ***Esențială este instruirea pacientului asupra interzicerii puncționării în scop terapeutic sau diagnostic a membrului superior non-dominant. Această interdicție trebuie comunicată în scris medicului de familie, precum și în toate biletele de ieșire în urma internărilor pacientului într-un serviciu nefrologic.***

20.5.1. Fistula arterio-venoasă

Este constituită dintr-o anastomoză subcutanată creată chirurgical între o arteră și o venă adiacentă acesteia. Această anastomoză permite trecerea directă a fluxului arterial în venă. Ca urmare, vena se dilată și se îngroașă („arterializare"), putînd fi abordată pentru realizarea circuitului extracorporeal în timpul ședințelor de hemodializă cronică. Timpul până la maturizarea FAV este de 6-12 săptămâni.

20.5.2. Proteza vasculară arterio-venoasă

PVAV constă într-un grefon de politetrafluoretilen plasat chirugical ca o punte între o arteră și o venă. PVAV este o opțiune inferioară FAV (datorită ratei ridicate de stenoză-tromboză și infecție), dar net preferabilă față de cateterul venos central.

Timpul până la prima canulare este de regulă de 2-3 săptămâni, după remiterea

edemului şi eritemului, cu vindecarea plăgii chirurgicale, traiectul grefonului vascular fiind palpabil cu uşurinţă; timpul de puncţionare poate fi scurtat în caz de strictă necesitate sau de utilizarea unei proteze de poliuretan.

20.5.3. Cateterul venos central

Cateterele venoase centrale (temporare şi permanente-tunelizate) sunt adesea utilizate ca „punte" până la dezvoltarea unei FAV mature, dacă aceasta nu este efectuată în momentul iniţierii hemodializei cronice. Pot fi inserate rapid, pot fi utilizate imediat, oferă un debit sangvin satisfăcător (200ml/min), iar manevra poate fi efectuată doar de medici calificaţi (nefrologi, medici de terapie intensivă sau chirurgi cardio-vasculari). Se pot introduce în vena jugulară internă, subclaviculară sau femurală. Locul de inserţie al cateterului depinde de condiţiile anatomice ale pacientului, prezenţa unor afecţiuni vasculare şi de evitarea unor complicaţii specifice la un pacient cu risc (ex. riscul de pneumotorax la inserţia unui cateter în vena subclaviculară la un pacient cu bronhopneumopatie obstructivă cronică severă).

Ghidurile KDOQI (*National Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)* recomandă ca folosirea cateterelor simple, netunelizate să nu fie mai mare de 3 săptămâni pentru vena jugulară internă şi de 5 zile pentru vena femurală.

20.6. PRESCRIEREA DIALIZEI ŞI EFICIENŢA ACESTEIA

O problemă centrală în managementul pacienţilor intraţi în program cronic de hemodializă este evaluarea eficienţei acesteia. Doar urmărind nivelul ureei nu este suficient, deoarece un nivel scăzut poate sugera mai curând nutriţie inadecvată decât dializă eficientă. Monitorizarea simptomelor este de asemeni insuficientă, ţinând cont de faptul că asocierea dializei cu eritropoetină, administrată pentru corecţia anemiei, elimină majoritatea simptomelor uremice, deşi pacientul poate fi subdializat.

20.6.1. Indici ai epurării ureei – modelarea kinetică a ureei

20.6.1.1. Rata de reducere a ureei (RRU) – urea reduction ratio (URR)

Reprezintă determinarea primară în evaluarea eficacităţii dializei şi se bazează pe conceptul unei reduceri liniare, constante a ureei pe parcursul şedinţei de dializă. Presupunând că ureea predialitică este de 100 mg/dl, iar cea postdialitică de 25 mg/dl, reducerea relativă a ureei este de (100-25)/100 = 0,75. Prin convenţie RRU, este exprimat ca un procent, deci valoarea RRU în cazul de faţă este de 75%.

20.6.1.2. Definirea Kt/V

Kt/V defineşte volumul de plasmă epurat (Kt) împărţit la volumul de distribuţie al ureei (V). „K" reprezintă *clearance*-ul corectat al ureei (obţinut de la producător, periodic măsurat şi verificat de personal), „t" reprezintă durata şedinţei de dializă,

iar „V" volumul total de apă din corp.

Nu există o valoare țintă unanim acceptată pentru RRU sau Kt/V.

Ghidurile K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 2006 cuprind următoarele recomandări (pentru pacienții cu funcție renală reziduală < 2 ml/min/ 1,73 m^2):

- Doza minimă adecvată trebuie să fie un *Kt/V* de **1,2** (sau un *RRU* de **65%**);
- Doza țintă trebuie să fie un *Kt/V* de **1,4** (sau un *RRU* de **70%**).

20.6.2. Evaluarea eficacității prin metode alternative

Determinarea Kt/V nu este metoda unanim acceptată pentru evaluarea eficacității hemodializei. Alte metode au fost dezvoltate, incluzând aici *indexul de eliminare al solviților* și *Kt ce nu este normalizat la V*.

Alți parametri legați de eficiența dializei ce se corelează cu un risc de mortalitate redus includ timpul de dializă mai mare de patru ore, uree predialitică între 155 și 200 mg/dl, un necesar scăzut de eritropoietină și medicamente antihipertensive și semne de nutriție adecvată (albumina serică > 4 g/dl, colesterolul plasmatic între 200 și 300 mg/dl și o concentrație plasmatică a creatininei predialitice > 12,5 mg/dl).

20.7. COMPLICAȚII INTRADIALITICE

De regulă, o ședință de hemodializă individualizată și adecvat supravegheată medical la un pacient cu puține comorbidități se însoțește relativ rar de complicații acute intradialitice. Totuși, la pacienții vârstnici și/sau cu multiple comorbidități cronice sau cu afecțiuni intercurente severe, complicațiile intradialitice pot fi frecvente și severe, chiar amenințătoare de viață.

Principalele complicații intradialitice sunt:

- Hipotensiunea intradialitică;
- Crampele musculare;
- Hipertensiunea reactivă, tranzitorie;
- Aritmiile cardiace;
- Greața, vărsăturile;
- Cefaleea de tip migrenoid;
- Durerile lombare/toracice;
- Reacțiile alergice/de tip anafilactoid;
- Embolismul aeric;
- Sindromul de dezechilibru de dializă;
- Prurigo-ul;
- Hipoxemia intradialitică.

20.8. METODE ALTERNATIVE

Rata mortalității pacienților aflați în program cronic de hemodializă rămâne inacceptabil de mare (aproximativ 20% pe an). Concomitent s-a observat o morbiditate crescută şi o calitate a vieții relativ scăzută (datorată în mare parte unui nivel crescut de dependență şi şomaj), la care se adaugă un cost ridicat. În acest context se înscriu eforturile permanente de a găsi metode mai eficiente de epurare renală.

20.8.1. Hemofiltrare şi hemodiafiltrare

În timp ce prin difuzie solviții se extrag funcție de dimensiuni, prin ultrafiltrare toți solviții mai mici decât dimensiunile porilor (deci de mărimi diferite), se filtrează cu aceeaşi rată. Acest principiu a dus la dezvoltarea unei tehnici denumite *hemofiltrare*, prin care o cantitate mare de ultrafiltrat (mai mult decât ar fi necesar pentru restabilirea euvolemiei) este cuplată ulterior cu infuzia unei cantități de lichid pentru a înlocui volumul şi electroliții pierduți. Deşi hemodializa prezintă o capacitate de epurare a solviților mici uşor mai bună decât hemofiltrarea (ex. ureea), hemofiltrarea epurează mai bine solviții mari, slab difuzabili.

Hemofiltrarea este folosită uneori în combinație cu hemodializa, procedeu denumit *hemodiafiltrare.* Această tehnică este folositoare deoarece epurează adecvat atât solviții cu greutate moleculară mică, cât şi pe cei cu greutate moleculară mare.

20.8.2. Hemodializa cotidiană

Regimurile mai frecvente includ hemodializa scurtă zilnică *(short daily hemodialysis* – SDHD) şi hemodializa lungă nocturnă (*long hours nocturnal hemodialysis* – NHD). Ambele metode pot fi efectuate atât la domiciliu, cat şi la centru.

SDHD ține cont de epurarea crescută a solviților mici în primele 120 de minute ale hemodializei, comparativ cu cele 120 de minute consecutive. Această epurare inițială, rapidă, a ureei (şi implicit a solviților cu greutate moleculară apropiată) este consecutivă atât unei rate de difuzie inițiale mai mari (datorită gradientului inițial mai amplu dintre sânge şi dializat), cât şi structurii multicompartimentale a corpului uman. Aşadar, deşi o şedință de dializă scurtă de două ore va determina o scădere cu doar 30-40% pe şedință a cantității totale de solviți cu greutate mică, creşterea numărului de şedințe va avea în fapt ca rezultat o îmbunătățire a *clearance*-ului săptămânal cu 20-40%.

Prin folosirea NHD, se obține o creştere semnificativă a *clearance*-ului atât a solviților cu greutate moleculară mică, cât şi a celor cu greutate moleculară mare. *Clearance*-ul estimat al fosfatului este echivalent (uneori chiar mai mare) cu întreaga cantitate ingerată per săptămână. Aşadar, prin utilizarea NHD nu mai este necesară folosirea chelatorilor de fosfor, unii pacienți necesitând chiar suplimentarea fosfatului din dializat pentru a preveni hipofosfatemia.

20.9. SUPRAVIEȚUIRE

Mortalitatea pacientului cu boală cronică de rinichi (BCR) în stadiul 5 este, după cum am precizat deja, impresionantă, comparabilă doar cu formele agresive de cancer. Principalele cauze de deces ale pacienților hemodializați (HD) cronic sunt legate de patologia cardiovasculară (CV), de infecții, de malnutriție sau HD inadecvată. Conform datelor publicate recent, riscul de deces al pacienților dializați cronic, după anul 2000, s-a redus, comparativ cu perioada precedentă.

Putem discuta despre două categorii de factori care influențează mortalitatea pacientului dializat cronic: legați de dializă (dializa adecvată, accesul vascular, membranele de dializă, statusul hidric și nutrițional optim sau diversele tipuri de HD – convențională, zilnică sau nocturnă) sau independenți de dializă (vârstă, statutul psiho-social, sau prezența comorbidităților: diabet, boli cardiovasculare, etc.).

Conform datelor din Statele Unite (USRD), supraviețuirea medie este de 8 ani pentru pacienții hemodializați cu vârsta cuprinsă între 40 si 45 de ani, scăzând dramatic la doar 4,5 ani pentru cei cu vârsta între 60 si 65 de ani. La pacientul vârstnic, aceste valori sunt comparabile cu cele ale pacienților cu cancer pulmonar, fiind mult mai mici decât cele ale populației generale. Ameliorarea acestor valori poate fi realizată prin prescrierea unei doze de dializă optime cu care să tindă spre un Kt/V de 1,4, tratarea comorbidităților, asigurarea unei nutriții și a unui status hidric adecvat, tratarea anomaliilor metabolismului mineral și osos asociat cu boala renală.

Tabelul 1. Indicațiile și contraindicațiile hemodializei.

Indicații
Absolute
Pericardită uremică
Encefalopatie uremică (asterixis, convulsii, comă)
Hiperhidratare neresponsivă la diuretice
Hiperkaliemie severă
HTA neresponsivă la tratamentul antihipertensiv convențional
Diateză hemoragică severă secundară uremiei
Greață care împiedică alimentația
Acidoză refractară
Relative (în câteva zile sau săptămâni)
Uremie simptomatică, inclusiv encefalopatie uremică
Toxice dializabile (intoxicații medicamentoase)
Neuropatia periferică uremică
Ascită cu boală hepatică
Stomatită, gastrită, duodenită, pancreatită
Prurit intens
Anemie cu răspuns slab la eritropoietină
Diateză hemoragică medie
Hiperparatiroidism secundar necontrolabil prin tratament
Tulburări de memorie și cognitive

Infecţii
Depresii

Indicaţii de planificare a unei eventuale terapii de substituţie renală (câteva săptămâni sau luni)

Scădere ponderală
Pierderea masei musculare
Oprirea creşterii la copii
Anorexie persistentă
Reducerea concentraţiei de albumină serică
Aport proteic sub 0.8 g/kgc/zi
Filtrat glomerular sub 15 ml/min

Contraindicaţii

Hipotensiune arterială care nu răspunde la substanţe vasopresorii
Leziuni organice cerebrale
Boală psihică, lipsă de cooperare
Boală terminală (neoplazii, boli consumptive)

NOTĂ: Situaţiile clinice sunt variate. *Decizia iniţierii hemodializei aparţine clinicianului nefrolog.*

Bibliografie selectivă

- Abbott K. C., Glanton C. W., Trespalacios F. C. et al. Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int* 2004; 65: 597–60.
- Clark W. F., Yingbo Na, Steven J. Rosansky SJ et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ* 2011 183: 47-53.
- Cooper B. A., Branley P., Bulfone L., et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363:609-619.
- Covic A. Hemodializa – Principii teoretice şi practice. Ed. Demiurg; 2010.
- Daugirdas J. T., Blake B. K., Ing T. S. Handbook of Dialysis. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010;363:1833-1845
- Lameire N., Van Biesen W. The Initiation of Renal-Replacement Therapy — Just-in-Time Delivery. *N Engl J Med* 2010; 363:678-680.
- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:S137.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis adequacy Peritoneal Dialysis Adequacy Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(Suppl 1):S1.
- Stel V. S., Dekker F. W., Ansell D., et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3175-82.

II. DIALIZA PERITONEALĂ

20.10. AVANTAJELE, DEZAVANTAJELE, INDICAȚIILE ȘI CONTRAINDICAȚIILE DIALIZEI PERITONEALE

Spre deosebire de hemodializă, în care se folosește o membrană de dializă artificială, extracorporeală, dializa peritoneală (DP) utilizează o *membrană biologică*, situată *intracorporeal* – membrana peritoneală. Este o formă de dializă *la domiciliu*, mai *simplă* și mai *ieftină* decât HD, ce poate fi folosită la orice categorie de vârstă. În prezent, pe plan mondial, aproximativ 11% dintre pacienții cu BCR terminală dializați cronic sunt tratați prin DP. În țara noastră, acest procent este aproape de 30%.

Majoritatea studiilor au arătat că *DP și HD sunt echivalente din punct de vedere al supraviețuirii* și al ratei spitalizărilor pacienților, cel puțin în primii 2-3 ani de terapie dialitică. Cele două metode au, însă, avantaje și dezavantaje relative.

20.10.1. Avantajele DP în comparație cu HD ar fi următoarele:

- *Controlul mai bun al volemiei și al TA* (cel puțin în primii ani de DP), datorită ultrafiltrării (UF) uniforme, continue;
- *Prezervarea mai bună a funcției renale reziduale* (FRR), probabil datorită stabilității TA și a volemiei, care previne atât ischemia, cât și hipertensiunea glomerulară, secundare episoadelor ciclice de hipotensiune arterială și, respectiv, de expansiune volemică, ce caracterizează pacienții tratați prin HD (DP fiind o metodă de dializă *continuă*, în timp ce HD convențională este o metodă *intermitentă*);
- Pacienții cu DP necesită tratament cu *eritropoietină în doze semnificativ mai mici* decât pacienții HD, probabil datorită prezervării mai bune a FRR (deci a producției endogene de eritropoietină) și absenței pierderilor de sânge ce survin în cursul HD;
- *Reducerea riscului de infecții virale hematogene* (hepatită virală, HIV), datorită lipsei accesului vascular și a circulației extracorporeale;
- Posibil, o *mai bună calitate a vieții*, în comparație cu HD, oferind pacienților mai multă libertate în organizarea vieții profesionale și a timpului liber.
- DP nu necesită acces vascular, aparatură sofisticată, filtre sau anticoagulare, iar personalul medical de îngrijire este mai redus. În consecință, *costurile* DP per pacient-an sunt, în medie, cu 25% mai mici decât ale HD.

20.10.2. Dezavantajele principale ale DP, în comparație cu HD, sunt următoarele:

- *Riscul complicațiilor infecțioase* (peritonite, infecții ale orificiului de ieșire sau ale tunelului subcutanat al cateterului de DP);
- *Degradarea structurală și funcțională, în timp, a membranei peritoneale*, cu reducerea capacității de ultrafiltrare;
- *Complicații metabolice*: malnutriția proteică, hiperglicemia și dislipidemia.

20.10.3. Indicaţiile DP

DP poate fi prescrisă aproape la orice pacient cu BCR terminală, indiferent de vârstă. *Preferinţa pacienţilor* pentru DP sau *refuzul HD* sunt decisive în alegerea DP ca modalitate iniţială de dializă, cu excepţia contraindicaţiilor medicale absolute. DP poate fi indicată în mod particular celor care locuiesc la distanţă mare de centrul de HD sau care au probleme de transport către acest centru. Pentru pacienţii care nu sunt autonomi (nu îşi pot autoadministra DP), se poate opta pentru *DP asistată*, care este efectuată la domiciliul pacientului fie de către o asistentă medicală specializată, fie de către un membru al familiei, antrenat corespunzător în tehnica DP.

DP este singura alternativă pentru pacienţii la care *accesul vascular pentru HD este dificil* sau imposibil, precum cei cu tromboze venoase extinse, cu ischemie severă a extremităţilor sau cu fistule arterio-venoase multiple în antecedente.

Dificultatea menţinerii accesului vascular *la sugari şi la copiii mici* constituie, de asemenea, motivul pentru care DP este modalitatea de dializă preferată la această categorie de vârstă.

20.10.4. Contraindicaţiile DP

20.10.4.1. Contraindicaţiile absolute ale DP

DP este absolut contraindicată în următoarele situaţii:

- *Imposibilitatea realizării accesului peritoneal*;
- *Refuzul dializei de către pacient*;
- *Disfuncţia membranei peritoneale*, ce împiedică realizarea unei DP adecvate;
- *Tulburări neuro-psihice severe* ale pacientului, care îi afectează capacitatea efectuării corecte a schimburilor (demenţă);
- *Defecte majore neoperabile* ale peretelui abdominal (hernii, eventraţii), care împiedică o dializă eficientă sau cresc riscul de infecţii.

20.10.4.2. Contraindicaţiile relative şi temporare ale DP

- *Herniile parietale, hiatale şi hemoroizii* se pot agrava în cursul DP, de aceea este recomandabil să fie rezolvate chirurgical înainte de iniţierea acesteia. Herniile parietale netratate pot afecta drenajul lichidului de dializă şi eficienţa DP.
- *Obezitatea morbidă* face mai dificilă operaţia de implantare a cateterului de DP şi vindecarea post-operatorie. Atingerea parametrilor DP adecvate poate fi, de asemenea, dificilă (sunt necesare volume mari de dializat). În plus, DP poate determina sau agrava probleme respiratorii, metabolice, articulare şi digestive la aceşti pacienţi.
- Pacienţii cu *malnutriţie severă* pot avea probleme de vindecare a plăgii abdominale după inserţia cateterului, probleme de complianţă la regimul de DP şi risc crescut de agravare a stării de nutriţie, din cauza pierderilor de proteine în dializat.
- La pacienţii cu *acuitate vizuală redusă* sau cu *afecţiuni locomotorii* (neuro-musculare sau articulare) ale mâinilor, autoadministrarea DP este dificilă.

Ea poate fi însă realizată în astfel de situații de către o altă persoană (membru al familiei, asistentă).

- Unii pacienți, precum cei cu *boli respiratorii cronice, rinichi polichistici giganți* sau *discopatie lombară*, pot tolera cu dificultate volumul de dializat prescris.
- Pacienții cu *boli intestinale cronice* inflamatorii sau ischemice au un risc crescut de peritonită, agravarea ischemiei sau perforații intestinale în cursul DP.
- *Infecțiile peretelui abdominal și ale pielii* riscă să determine contaminarea orificiului de ieșire al cateterului peritoneal, infecții ale tunelului subcutanat și peritonite. Un risc crescut de infecții există și la pacienții cu *stomii digestive sau urinare.*
- Un episod de diverticulită se poate complica cu peritonită. De aceea, antecedentele de *diverticulită recurentă* constituie o contraindicație relativă pentru DP.
- *Alte contraindicații* pot fi, de la caz la caz: depresia, non-complianța, ocupația sau stilul de viață al pacientului.

20.10.5. Schimbarea modalității de dializă de la DP la HD trebuie luată în considerare ca opțiune terapeutică în următoarele situații:

- Insuficiența UF;
- Peritonitele recidivante și recurente;
- Complicații mecanice intratabile ale accesului peritoneal;
- Pierderea funcției renale reziduale;
- Controlul insuficient al simptomelor uremice și/sau malnutriție uremică;
- Hipertrigliceridemia severă;
- Peritonita sclerozantă;
- Opțiunea pacientului (legată de modificarea stilului de viață).

20.11. ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA PERITONEULUI CA MEMBRANĂ DE DIALIZĂ

Membrana peritoneală este formată din două foițe, parietală și viscerală, între care se găsește *cavitatea peritoneală.* Peritoneul funcțional este constituit din trei straturi – *mezoteliul, interstițiul* și *endoteliul capilar* – prin care au loc schimburile de apă și solviți între sânge și lichidul de DP. Mezoteliul este format dintr-un strat de celule plate, cu microvilozități, dispuse pe o membrană bazală subțire și discontinuă. Celulele mezoteliale sunt interconectate prin joncțiuni, care se opun trecerii apei și solviților. Interstițiul este un țesut conjunctiv de grosime variabilă, compus din celule (fibroblaste, macrofage), fibre, vase și substanță fundamentală. Endotelul capilar are pori de dimensiuni variabile, constituind o adevărată „sită" în calea trecerii apei și solviților. *Vascularizația limfatică* a peritoneului (în special cea subdiafragmatică) drenează lichidul din cavitatea peritoneală spre torace, putând reduce, uneori considerabil, UF netă.

Mecanismele fizice fundamentale ale DP sunt *difuziunea, convecția și ultrafiltrarea (UF).*

20.11.1. Difuziunea reprezintă tendința de dispersie a solviților într-un volum de solvent. Difuziunea printr-o membrană semipermeabilă se numeşte *dializă*. În DP, rolul de membrană de dializă este jucat de membrana peritoneală, care separă sângele din capilarele peritoneale de lichidul de dializă din cavitatea peritoneală. Difuziunea solviților depinde calitativ şi cantitativ de trei factori:

20.11.1.1. Suprafaţa efectivă de schimb a membranei peritoneale, care depinde, la rândul său, de *numărul de capilare funcționale*, variabil de la un pacient la altul şi chiar la acelaşi pacient în condiții diferite.

20.11.1.2. Gradientul de concentraţie al solviților. Transporturile solviților depind de *compoziția sângelui uremic şi, respectiv, a soluției de dializă* (dializat). Astfel, în timpul DP, ureea, creatinina, potasiul şi fosforul sunt transportate din sânge în dializat, pe când calciul, magneziul, glucoza şi lactatul trec în sens invers, din lichidul de dializă în sânge (vezi tabelul 2). Gradientul de concentrație între sânge şi dializat al unei substanțe este maxim în momentul introducerii intraperitoneale a soluției şi scade exponențial cu timpul, pe măsură ce se realizează echilibrarea concentrațiilor. Atunci când echilibrul este atins, difuziunea încetează. Pentru menținerea difuziunii, după echilibrare, este necesară drenarea dializatului şi instilarea unui nou volum de dializat proaspăt.

Tabelul 2. Transportul difuziv al solviților în DP.

Solvit	Sânge	Membrana peritoneală	Dializat
Na (mEq/l)	140	▶ ▶ ▶ ▶	132
K (mEq/l)	5,5	▶ ▶ ▶ ▶	0
Cl (mEq/l)	100		100
Ca (mmol/l)	1	◀ ◀ ◀ ◀	1,75
P (mmol/l)	2	▶ ▶ ▶ ▶	0
Glucoză (g/l)	1	◀ ◀ ◀ ◀	15
Uree (mmol/l)	30	▶ ▶ ▶ ▶	0
Lactat (mmol/l)	0	◀ ◀ ◀ ◀	40
Creatinină (μmol/l)	800	▶ ▶ ▶ ▶	0
Proteine (g/l)	70	▶ ▶ ▶ ▶	0

20.11.1.3. Permeabilitatea membranei peritoneale pentru solviți. Aceasta depinde, la rândul ei, de *dimensiunile,* de *masa,* de *sarcina electrică* şi de *configurația moleculelor*. Substanțele cu masă moleculară mică, precum ureea (60 D), difuzează cu mai multă uşurință decât substanțele cu masă moleculară mare, precum creatinina (113 D) sau albumina (69.000 D). Totuşi, în DP, spre deosebire de HD, se dializează cantități mai mari de proteine.

Endoteliul capilar este considerat *bariera principală* în calea transportului apei şi solviților, datorită prezenței la acest nivel a trei tipuri de pori:

- *Porii mari* (cu raza de 100 – 200 Å) sunt extrem de puțini (reprezentând doar 0,1% din numărul total al porilor). Ei corespund unor spații intercelulare şi permit trecerea proteinelor şi a altor

macromolecule. Existența acestor pori explică pierderile de proteine în cursul DP.

- *Porii mici* (cu raza de 40 – 50 Å), foarte numeroși, sunt constituiți din spații intercelulare endoteliale și canale de transport transcelular (vezicule). Acești pori reprezintă calea cea mai importantă de transport al apei și al solviților mici (uree, creatinină, electroliți, glucoză).
- *Porii ultra-mici* sau *ultra-porii* (cu raza de 4 – 6 Å), numeroși, sunt constituiți din *aquaporina-1*. Sunt canale proteice, care lasă să treacă exclusiv apa liberă, fără solviți. Aproximativ 50 % din transportul apei se produce prin acești pori.

20.11.2. Convecția se referă la trecerea solviților din sânge în dializat, odată cu apa, datorită gradientului de presiune osmotică. Convecția este un mod important de transport mai ales pentru moleculele mari (proteine).

20.11.3. Ultrafiltrarea (UF) reprezintă transportul *apei* prin membrana peritoneală, care se bazează pe fenomenul de *osmoză* și care depinde, în principal, de doi factori:

- *Gradientul de presiune osmotică*, creat de prezența unui *agent osmotic* în soluția de DP. Acest gradient depinde de atât de *concentrația*, cât și de *tipul agentului osmotic* folosit (vezi mai jos „Soluțiile de DP").
- *Permeabilitatea membranei peritoneale pentru agentul osmotic*. Cu cât membrana peritoneală este mai permeabilă pentru un anumit agent osmotic, cu atât acesta difuzează mai ușor din lichidul de dializă în sânge, determinând scăderea mai rapidă a gradientului osmotic și deci a UF.

20.11.4. Reabsorbția (retrofiltrarea) se referă la deplasarea apei și a solviților în sens invers UF, adică dinspre cavitatea peritoneală spre sânge, prin circulația *limfatică*, cu un debit variabil. Din punct de vedere clinic, reabsorbția joacă un rol negativ, deoarece reduce (uneori semnificativ) UF netă și epurarea solviților.

În cursul DP, volumul intraperitoneal crește continuu la începutul perioadei de echilibrare, datorită UF. Debitul UF scade apoi progresiv, ca urmare a scăderii concentrației agentului osmotic din dializat, pe de o parte prin absorbția acestuia în sânge și pe de altă parte prin diluarea dializatului. Concomitent, începe să crească reabsorbția limfatică (retrofiltrarea). La un moment dat, debitele celor două procese – UF și retrofiltrarea – se egalizează,. Din acest moment, debitul reabsorbției depășește debitul UF și volumul lichidului peritoneal începe să scadă. Momentul egalizării debitelor apare mai tardiv dacă se folosesc soluții de dializă cu concentrație mare de glucoză, precum și la pacienții cu permeabilitate redusă a membranei peritoneale (*low-transporter*-i).

20.12. REGIMURILE DE DIALIZĂ PERITONEALĂ

Se clasifică în *DP continuă* (DPC) și *DP intermitentă* (DPI). DPC presupune prezența permanentă a soluției de dializă în cavitatea peritoneală (24 ore pe zi, 7 zile pe săptămână), în vreme ce DPI se administrează numai câteva zile pe săptămână sau câteva ore pe zi, de obicei în cursul nopții.

20.12.1. Dializa peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) este o formă de dializă portabilă, care nu necesită alte echipamente decât pungile cu lichid de dializă şi o linie de conectare a acestora la cateterul de DP. Schimburile sunt efectuate *manual* de către pacient sau de altă persoană din anturajul acestuia. *Simplitatea sa, preţul de cost redus şi independenţa de aparatura automată* au făcut ca DPCA să devină *forma cea mai populară de DP*. Ea permite menţinerea stabilităţii fiziologice, controlul volemiei şi al TA la majoritatea pacienţilor.

20.12.2. Dializa peritoneală automatizată (DPA) este o formă de DP, în care schimburile sunt efectuate cu ajutorul unei *maşini* (*cycler*). Schimburile sunt mai scurte şi mai frecvente decât în DPCA. Astfel, DPA permite creşterea volumelor de dializat infuzate până la 20-30 litri în 24 ore, prin aceasta fiind utilă *la pacienţii anurici* (în special cei cu masă corporală mare) şi *la cei high-transporteri*, care nu pot realiza *clearance*-uri sau UF adecvate în DPCA. Administrarea *nocturnă* a DPA conferă în plus avantajul de a nu perturba activitatea pacienţilor şi de a permite infuzarea unor volume mai mari (care sunt mai bine tolerate în poziţie culcată). În schimb, DPA nu este recomandabilă pentru pacienţii *low-transporteri*, care au nevoie de schimburi lungi. Formele cele mai folosite de DPA sunt DP continuă ciclică (DPCC) şi DP intermitentă nocturnă (DPIN).

20.13. ACCESUL PERITONEAL

Accesul peritoneal în DP se face prin intermediul *cateterelor peritoneale*. Acestea sunt făcute din *cauciuc siliconat* şi au *două segmente*: *intraperitoneal* şi *extraperitoneal*.

Extremitatea internă a *segmentului intraperitoneal*, care se plasează în fundul de sac al lui Douglas, are numeroase orificii, ce permit trecerea lichidului. Poate fi dreaptă sau spiralată, uneori prevăzută cu anumite dispozitive (crose sau discuri). Cateterele cu vârful spiralat ar oferi, teoretic, avantajul unor dureri mai mici la infuzia dializatului (prin reducerea „efectului de jet"), al unui risc mai mic de migrare, de obstruare cu oment şi de traumatizare viscerală.

Segmentul extraperitoneal are, la rândul său, o parte *subcutanată* şi o parte *externă*. Partea subcutanată este dreaptă sau curbă şi dotată cu unul sau două manşoane de Dacron (poliester). Cateterele curbate din fabricaţie sunt mai stabile. Manşoanele de Dacron induc o fibroză locală, cu rol de fixare şi de barieră antimicrobiană. În prezent, cel mai folosit în întreaga lume este cateterul *Tenckhoff*, care are vârful drept sau spiralat şi segmentul subcutanat drept, prevăzut cu două manşoane.

Implantarea cateterelor se face de către un chirurg experimentat, prin laparotomie sau laparoscopie. Orificiul cutanat al cateterului trebuie menţinut curat, prin spălare zilnică sau odată la două zile cu săpun antibacterian sau cu o soluţie antiseptică.

20.14. SISTEMELE DE DIALIZĂ PERITONEALĂ

În DPCA, sistemul cel mai folosit în prezent este *sistemul cu două pungi, în „Y"*. Acest sistem include o *piesă intermediară* (*conectorul*), care are trei ramuri în formă de „Y" și un robinet (*disc rotativ*) cu trei căi.

Înainte de efectuarea schimbului, un ram se atașează la cateter, al doilea ram se conectează la o pungă goală de drenaj, iar al treilea ram la o pungă nouă, plină cu soluție proaspătă. Primul pas al schimbului este drenajul dializatului efluent din cavitatea peritoneală în punga goală, după deschiderea robinetului, sub acțiunea forței gravitației. Apoi, manevrând robinetul în altă poziție, tubulatura conectorului este spălată cu un mic volum de soluție, care este lăsat să se scurgă din punga plină direct în punga de drenaj. Această clătire permite îndepărtarea mecanică a microorganismelor din sistem înainte de infuzia dializatului (*„flush before fill"*). Urmează o nouă rotire a robinetului, ce permite introducerea soluției în cavitatea peritoneală, după care punga rămasă goală se aruncă, iar piesa intermediară este detașată de cateter (sistem cu deconectare). Ea va fi reconectată înainte de efectuarea schimbului următor.

Sistemele de DPA sunt constituite din următoarele elemente:

- *Pungile de depozitare a soluției de DP* – care se conectează la tubulatura ce aprovizionează cycler-ul. Majoritatea sistemelor conțin un tub separat pentru ultima pungă, deoarece aceasta poate conține o soluție cu concentrație mai mare de glucoză pentru schimbul diurn lung.
- *Pompa* – care trimite soluția din punga de depozitare către o pungă intermediară, în care are loc încălzirea soluției înainte de infuzie, iar după drenaj trimite soluția din punga de drenaj către un container. Această pompă nu efectuează infuzia și drenajul propriu-zise; acestea sunt realizate tot pe baza gravitației, la fel ca în DPCA.
- *Punga de încălzire*. Înainte de infuzie, soluția este încălzită la temperatura corpului. Odată ce soluția atinge această temperatură și schimbul precedent a fost drenat, se eliberează o clemă care permite influxul soluției încălzite în cavitatea peritoneală.
- *Punga de drenaj*. Înainte de drenaj, cycler-ul declanșează eliberarea unei cleme care permite evacuarea dializatului din abdomen în punga de drenaj. Dializatul efluent în această pungă este cântărit. Unele sisteme compară cantitatea de soluție infuzată cu cantitatea drenată și afișează diferența (UF) netă.
- *Containerul*. După cântărire, dializatul drenat este pompat într-un container, care se aruncă dimineața, după sesiunea de DP nocturnă.
- *Alarmele*. Senzori specifici reacționează în cazul unor probleme de infuzie sau de drenaj, prin declanșarea unei alarme și oprirea automată a mașinii.

20.15. SOLUȚIILE DE DIALIZĂ PERITONEALĂ

Soluția de DP, prin compoziția sa, determină schimburile transperitoneale în cadrul DP, schimburi prin care se realizează *epurarea* din organism a toxinelor uremice, *corectarea anomaliilor* hidro-electrolitice și acido-bazice și, prin aceasta, ameliorarea unor tulburări metabolice, endocrine și hemodinamice caracteristice uremiei. Soluțiile de DP conțin *electroliți, substanțe tampon* și *agenți osmotici*.

Compoziția ***electrolitică*** a soluției de DP este: Na^+ 130 – 141 mmol/l; K^+ 0-2 mmol/l; Mg^{2+} 0,25 – 0,75 mmol/l; Ca^{2+} 1,25 – 1,75 mmol/l și Cl^-.

Substanțele tampon au rolul de a corecta acidoza metabolică.

- *Lactatul*, în concentrație de 35 sau 40 mmol/l, este cel mai frecvent folosit.

Absorbit în sânge, lactatul este apoi metabolizat hepatic la bicarbonat, adevăratul tampon alcalin.

- *Bicarbonatul* este un tampon fiziologic, nu necesită metabolizare şi este mai biocompatibil decât lactatul, Pentru a se evita precipitarea sa sub formă de carbonat de calciu în timpul sterilizării soluției de DP, este necesară folosirea unor pungi cu două compartimente: într-unul se află o soluție de bicarbonat de Na, iar în celălalt o soluție cu electroliți şi glucoză; cele două soluții sunt amestecate doar în momentul infuziei în cavitatea peritoneală.

Agenții osmotici sunt cei care creează gradientul osmotic necesar UF. Aceştia sunt de două tipuri: *cristaloizi* (glucoza, aminoacizii) şi *coloizi* (poliglucoza).

- *Glucoza* este agentul osmotic cel mai utilizat. Există în trei concentrații standard: 1,5 g/dl, 2,5 g/dl şi 4,25 g/dl. Soluțiile mai concentrate au o putere de UF mai mare. Folosirea glucozei are avantajul unui preț de cost redus, dar şi importante dezavantaje: eficacitatea mai slabă în comparație cu agenții coloizi pentru schimburile de lungă durată, bioincompatibilitatea şi inducerea unor tulburări metabolice.
- *Aminoacizii* în concentrație de 1,1 g/dl (Nutrineal®, Baxter), dezvoltă o putere de UF comparabilă cu cea a soluției de glucoză 1,5 g/dl. Soluțiile cu aminoacizi sunt mai biocompatibile decât glucoza. Fiind absorbți în sânge, aminoacizii ar avea şi un rol nutritiv. Pe de altă parte, aceste soluții sunt mai scumpe şi pot induce creşterea ureei sangvine şi tendință la acidoză metabolică. Din aceste motive, sunt folosite la cel mult un schimb pe zi, indicațiile principale fiind la pacienții cu diabet zaharat (pentru evitarea glucozei) şi la cei cu malnutriție proteică.
- *Poliglucoza (icodextrin)* este un polimer de glucoză, cu masa moleculară de 15.000-17.000 Da. Pentru o stază de 12 ore, soluția cu icodextrină 7,5 g/dl (Extraneal®, Baxter) dezvoltă o UF comparabilă cu cea a soluției cu glucoză 4,25 g/dl, şi chiar superioară acesteia la pacienții *high-transporter*, dar are avantajul de a fi izoosmotică şi mai biocompatibilă. Fiind *foarte puțin difuzibilă*, icodextrina menține un gradient osmotic durabil, eficient pentru schimburile lungi, de 8 – 12 ore. Indicațiile principale sunt la pacienții diabetici şi la cei *high-transporter*, cu insuficiență de UF, permanentă sau temporară, pentru schimburi lungi (8 – 16 ore), în DPCA sau în DPCC.

Soluțiile de DP convenționale au o serie de caracteristici nefiziologice, ***bioincompatibile***. Hiperosmolaritatea, pH-ul acid, concentrația crescută de glucoză, produşii de degradare ai glucozei (PDG), produşii de glicare avansată (AGE), lactatul şi plastifianții – toți aceşti factori au fost incriminați în producerea unei inflamații peritoneale, care determină secundar modificări funcționale vasculare şi, în final, alterări structurale interstițiale, vasculare şi mezoteliale, mergând până la *scleroză peritoneală*. Aceste alterări se asociază cu *deteriorarea funcțională a membranei peritoneale*, anume creşterea permeabilității pentru glucoză şi reducerea capacității de UF.

20.16. MĂSURAREA FUNCȚIEI PERITONEALE. DIALIZA PERITONEALĂ ADECVATĂ. PRESCRIEREA DIALIZEI PERITONEALE

În practica uzuală a DP, se măsoară două aspecte: 1) transportul solviților cu masă moleculară mică (ureea, creatinina, glucoza) și 2) capacitatea de UF (UF netă).

Permeabilitatea peritoneală pentru solviți este unul dintre factorii cei mai importanți de care depinde prescrierea DP. Aceasta este însă foarte variabilă de la o persoană la alta și se poate modifica cu timpul la același individ, de aceea necesită a fi evaluată *cât mai precis* și *în dinamică, la fiecare pacient* cu DP.

Metoda de măsurare a permeabilității peritoneale cea mai larg utilizată este ***testul de echilibrare peritoneală (PET)***. În esență, acest test permite clasificarea pacienților în 4 categorii, pe baza determinării concentrației unor solviți (ureea, creatinina și glucoza) în sânge și în soluția de DP, după o perioadă de stază de 4 ore, cu o soluție de DP cu glucoză 1,5 g/dl:

- cu permeabilitate mare (*high transporter*);
- cu permeabilitate medie-mare (*high-average transporter*);
- cu permeabilitate medie-mică (*low-average transporter*);
- cu permeabilitate mică (*low transporter*).

Doza de dializă se definește prin noțiunea de *clearance*, care reprezintă masa unui solvit epurată prin dializă în unitatea de timp, raportată la concentrația plasmatică (P) a acelui solvit. În practică, se recomandă determinarea *clearance*-urilor săptămânale ale ureei (Kt/Vuree) și creatininei (Ccreat), ca metode standard de măsurare a dozei de dializă, acestea fiind cele mai ușor de măsurat, reproductibile și corelate cu morbi-mortalitatea pacienților. Ele se raportează la apa corporală totală (V) sau la suprafața corporală (SC) (*clearance*-uri normalizate).

Conceptul de *dializă adecvată* (optimă) se referă la doza de dializă care corespunde unui echilibru între necesitățile fiziologice ale organismului pe care dializa trebuie să le asigure, pe de o parte, și costurile și constrângerile inerente asociate acestei terapii, pe de altă parte. Formularea unor principii de dializă adecvată este necesară pentru a oferi practicienilor nefrologi un ghid de prescriere a dializei, precum și pentru a stabili standarde valabile pentru toți pacienții, în scopul prevenirii unor complicații pe termen lung.

Deși rinichiul are funcții mult mai complexe decât dializa, din necesități practice legate de formularea prescripțiilor DP, contribuția FRR și a DP la clearance-ul solviților sunt, în general, considerate echivalente. De aceea, când se vorbește despre obiectivele DP, se au în vedere clearance-urile totale, peritoneal + renal, *ale ureei și ale creatininei.*

Drept *obiective ale DP adecvate* pentru pacienții cu DPCA, ghidurile internaționale recomandă: **Kt/Vuree ≥ 1,7** și **Clcreat ≥ 60 l/săpt./1,73 m^2** pentru pacienții *high-* și *high-average transporter*, respectiv ≥ **50 l/săpt./1,73 m^2** pentru cei *low-* și *low-average transporter*.

Prescrierea inițială a DP (înainte de primul PET), se face ținând seama de *suprafața*

corporală a pacientului şi de *FRR*. De exemplu, pentru DPCA la un pacient de talie medie (SC 1,7-2 m^2) şi FRR > 2 ml/min se recomandă iniţial 4 × 2,5 l/zi.

După efectuarea primului PET, se ajustează prescripţia în funcţie de tipul de permeabilitate peritoneală: schimburi mai lungi şi volume mai mari pentru pacienţii *low-transporteri* (ideal, DPCA) şi schimburi scurte, frecvente (ideal, DPA) pentru *high-transporteri*. La toţi pacienţii Kt/Vuree şi Ccreat trebuie monitorizate trimestrial. Dacă obiectivele nu sunt îndeplinite, se creşte corespunzător doza de dializă. Atât în DPCA, cât şi în DPA *maximizarea clearance-urilor se obţine prin creşterea volumelor de dializat din 24 ore*: fie se creşte volumul per schimb (în special pentru *low-transporteri*), fie se creşte numărul schimburilor (în special în DPA şi pentru *high-transporteri*).

20.17. COMPLICAŢIILE PRINCIPALE ALE DIALIZEI PERITONEALE

20.17.1. Hiperhidratarea şi insuficienţa ultrafiltrării

Hiperhidratarea rezultă dintr-un dezechilibru între ingestia şi excreţia apei şi a sodiului. O ingestie crescută de apă poate fi secundară consumului exagerat de sare (dietă incorectă) sau hiperglicemiei necontrolate (la diabetici). Scăderea excreţiei se poate datora pierderii FRR, prezenţei unor comorbidităţi precum sindrom nefrotic sau insuficienţă cardiacă, ori reducerii UF peritoneale. Reducerea UF poate avea, la rândul său, mai multe cauze:

- Complicaţii mecanice: hernii abdominale, scurgeri de dializat (externe, subcutanate sau pleurale), migrarea / obstruarea cateterului de DP;
- Prescriere incorectă a DP (de ex. schimburi lungi cu G 1,5%, mai ales la *high-transporteri*);
- Insuficienţa UF (IUF).

IUF se defineşte ca un volum de *UF netă < 400 ml după un schimb de DP de 4 ore cu o soluţie cu glucoză 4,25 g/dl.* Această complicaţie se întâlneşte la până la 30% dintre pacienţii cu DP cu vechime de peste 2 ani. Se asociază cu edeme, HTA, hipertrofie ventriculară stângă şi risc crescut de mortalitate, în special de cauză cardiovasculară, şi reprezintă una dintre cauzele cele mai importante de abandonare a DP.

IUF poate avea mai multe mecanisme, dar cel mai frecvent (80%) este implicat statusul *high-transporter*, care poate fi constituţional (rar), tranzitoriu (după peritonite) sau dobândit (alterarea cronică a membranei peritoneale). La aceşti pacienţi, absorbţia rapidă a glucozei din cavitatea peritoneală duce la disiparea precoce a gradientului osmotic şi reducerea UF. Deteriorarea în timp, structurală (inflamaţie, fibroză, neovascularizaţie) şi funcţională (creşterea suprafeţei efective de schimb), a membranei peritoneale, care se află la originea stării de transportor rapid dobândit, se datorează probabil, în primul rând, bioincompatibilităţii soluţiei de DP, prin conţinutul său în PDG şi AGE, dar şi prin pH-ul acid şi lactatul folosit ca tampon. Un rol important ar putea avea, de asemenea, mediul uremic, inflamaţia

sistemică și peritonitele repetate sau severe.

Tratamentul hiperhidratării datorate IUF cuprinde mai multe metode:

- Restricția aportului de sodiu și apă;
- Controlul glicemiei la diabetici;
- Administrarea de diuretice de ansă;
- Ajustarea regimului de DP; la pacienții *high-transporter* se recomandă:
  - Folosirea de icodextrin la schimbul lung nocturn (DPCA) sau diurn (DPA);
  - În lipsa icodextrinei: a) la pacienții cu DPCA: scurtarea schimbului lung nocturn sau trecerea pe DPA; b) la pacienții cu DPA: renunțarea la schimbul diurn sau scurtarea acestuia (DP intermitentă) la pacienții care au FRR acceptabilă, și optimizarea regimului nocturn (creșterea numărului de schimburi);
  - Uneori, HD adjuvantă, temporară sau permanentă;
  - Folosirea de soluții concentrate de glucoză este ultima opțiune, având în vedere efectele negative pe termen lung.

Prevenirea hiperhidratării implică prezervarea FRR (prin administrarea de IECA sau sartani, evitarea deshidratării, evitarea medicamentelor nefrotoxice) și prezervarea integrității membranei peritoneale (prin folosirea de preferință a soluțiilor de DP biocompatibile, evitarea soluțiilor concentrate de glucoză și prevenirea peritonitelor).

20.17.2. Peritonitele

Peritonitele reprezintă complicații majore ale DP, care rămân și în prezent prima cauză de eșec al DP, în ciuda progreselor din ultimii ani în prevenirea lor.

20.17.2.1. Agenții etiologici ai peritonitelor sunt, de regulă (80-90%), *bacterii*, mai frecvent Gram-pozitive decât Gram-negative. Un număr relativ mic de cazuri sunt cauzate de *fungi* (3-7%) și de *micobacterii* (1-2%). În peritonita asociată DP, spre deosebire de peritonitele chirurgicale, infecția este cu un germen unic, iar inoculul bacterian este de obicei în cantitate mică.

20.17.2.2. Căile de acces ale microorganismelor în cavitatea peritoneală sunt variabile și adesea dificil de identificat:

- *Calea transluminală* este cea mai frecvent implicată (30-40%). Contaminarea se face de obicei cu bacterii Gram pozitive, cu ocazia schimburilor de dializă, în timpul conexiunii dintre setul de transfer și pungile cu soluție. Bacteriile provin fie de pe mâinile pacienților sau ale personalului, fie din atmosferă.
- *Calea periluminală* reprezintă poarta de intrare a germenilor în 20-30% din cazuri. Contaminarea se face atunci când nu există o etanșeitate perfectă între cateter și tegument, de exemplu în cazul infecțiilor orificiului de ieșire sau ale tunelului subcutanat.
- *Calea transmurală intestinală* este incriminată în 25-30% din cazuri. Contaminarea peritoneală se poate face fie prin traversarea peretelui intestinal, în caz de constipație, diverticuloză colică sau boli inflamatorii intestinale, fie printr-o leziune intestinală produsă de cateter, apărută precoce sau la distanță de implantarea acestuia.

20.17.2.3. Diagnosticul de peritonită asociată DP trebuie suspectat la **orice pacient care se prezintă cu LDP efluent tulbure şi/sau cu febră şi/sau cu dureri abdominale**. În această situaţie se impune examenul microbiologic al LDP.

Radiografia. abdominală pe gol este indicată în situaţia în care se suspectează o perforaţie digestivă.

Hemoculturile sunt indicate numai la pacienţii cu semne de sepsis.

Examenul microbiologic al LDP:

Se trimite la laborator punga întreagă cu LDP drenat (după un schimb de ≥ 4 ore).

Dacă există secreţie la nivelul situsului de ieşire al cateterului de DP, se va recolta această secreţie pentru cultură, simultan cu LDP. Evidenţierea aceluiaşi germen atât la nivelul situsului, cât şi intraperitoneal indică faptul că sursa peritonitei este, cu mare probabilitate, infecţia de cateter (cu excepţia cazului în care germenul implicat este stafilococul coagulazo-negativ).

Se efectuează numărătoarea leucocitelor, formula leucocitară, coloraţia Gram, cultura LDP şi antibiograma.

Diagnosticul de peritonită este confirmat prin evidenţierea la ex. microscopic a > **50-100 leucocite/mm^3 (cu > 50% neutrofile)**.

Dacă examenul microscopic al LDP nu se poate face imediat (în 2-3 ore), se iniţiază antibioterapia empirică.

Tratamentul empiric iniţial nu se bazează pe frotiul Gram, ci trebuie să acopere atât germenii G+, cât şi G-. Totuşi frotiul Gram este util pentru evidenţierea fungilor, caz în care se indică ablaţia precoce a cateterului de DP.

Dacă numărul de Leucocite din LDP < 50-100/mm^3, antibioterapia se temporizează, pacientul fiind ţinut sub supraveghere.

Centrifugarea a 50 ml LDP la 3000 g, 15 min., urmată de resuspensia sedimentului în 3-5 ml de soluţie salină sterilă şi inocularea acestui material atât pe medii de cultură solide, cât şi pe medii lichide, de hemoculturi, este tehnica standard, care permite obţinerea de culturi pozitive în 95% din cazuri. (În absenţa centrifugării, rata culturilor pozitive este de aprox. 80%). Mediile de cultură solide se incubează în mediu aerob, microaerofil şi anaerob. Tehnicile de cultură rapide (precum BactAlert®) permit obţinerea pozitivării culturilor în >50% din cazuri în 24 h şi în >75% în 72 h.

O cultură pozitivă în absenţa leucocitozei în LDP semnifică, de obicei, contaminare şi nu se tratează.

O cultură negativă nu infirmă peritonita. Peritonitele cu culturi negative se pot întâlni în până la 15-20% din cazuri, putându-se datora tratamentului cu antibiotice iniţiat anterior, tehnicii de laborator incorecte sau prelevării precoce (număr prea mic de germeni). În majoritatea cazurilor, sunt probabil peritonite cu stafilococi coagulazo –.

Dacă rata peritonitelor cu culturi negative este > 20%, tehnicile de laborator trebuie revizuite şi ameliorate.

20.17.2.4. Diagnosticul diferenţial se face cu alte situaţii cu *LDP tulbure*:

- hemoperitoneu;
- chiloperitoneu (rar);
- menstruaţie sau ovulaţie la femei;
- fibrină;
- constipaţie severă, diaree infecţioasă, colită inflamatorie;
- afecţiuni inflamatorii acute ale viscerelor abdominale (colecistită, pancreatită, apendicită, diverticulită);
- tumori solide, leucemie, limfom;
- probă recoltată din cav. peritoneală uscată ("flush"-uri);

- peritonită cu eozinofile – ce apare:
  - de obicei, imediat după inserția cateterului de DP,
  - în timpul tratamentului cu antibiotice al unei peritonite infecțioase,
  - episodic, din motive necunoscute,
  - în asociere cu infecții parazitare sau fungice,
  - ca reacție la icodextrin, aer, sânge, medicamente I.P.

20.17.2.5. Peritonitele refractare, recidivante și recurente:

- *Persistența peritonitei (peritonita refractară)* = menținerea manifestărilor clinice și cito-bacteriologice de peritonită după 5 zile de antibioterapie corectă.
- *Recidiva peritonitei* = reapariția unei peritonite cu același germen care a determinat episodul precedent sau cu cultură negativă, într-un interval < 28 zile de la încheierea tratamentului.
- *Recurența peritonitei* = reapariția unei peritonite la < 28 zile după încheierea tratamentului unui episod anterior de peritonită, dar cu un germen diferit.
- *Repetarea peritonitei* = reapariția unei peritonite cu același germen care a determinat episodul precedent, într-un interval >28 zile de la încheierea tratamentului.

Aceste forme se pot datora:

- *terenului precar* (diabet, vârstnici, imunodeprimați);
- *tratamentului incorect* (neconform cu antibiograma);
- unor *infecții asociate* (ale orificiului de ieșire, ale tunelului, ale organelor intraabdominale sau genitale);
- unor *germeni particulari, rezistenți la antibiotice* (*S. aureus, Corynebacterium, Pseudomonas, Xantomonas*) sau nediagnosticați (BK sau fungi, care nu cultivă decât pe medii speciale).

Principalele măsuri de ***prevenire*** a peritonitelor sunt următoarele:

- *Implantarea corectă a cateterului de DP,* crearea unui tunel subcutanat cu traiect descendent, evitarea traumatismului și a hematomului local, administrarea de antibiotice preoperator, îngrijirea corectă post-operatorie a orificiului de ieșire;
- *Respectarea tehnicii corecte a schimburilor*, a măsurilor de asepsie și a pașilor dializei, implică o bună instruire a pacientului și reevaluarea periodică a tehnicii;
- *Eradicarea portajului nazal de S. aureus*, prin tratament local cu *mupirocin*, poate scădea riscul infecțiilor orificiului de ieșire.

20.17.2.6. Principiile antibioterapiei

- Tratamentul empiric inițial trebuie să acopere atât germenii G+, cât și G-.
- Administrarea antibioticelor se face de preferință intraperitoneal, odată cu soluția de DP. (Administrarea I.P. a antibioticelor realizează concentrații I.P. mai mari decât administrarea I.V.; în plus, permite prezervarea capitalului venos al pacientului).

- Atâta timp cât dializatul efluent este tulbure, se recomandă administrarea I.P. de heparină (500-1.000 UI/litru LDP), pentru a se preveni obstruarea cateterului cu cheaguri de fibrină.
- Administrarea antibioticelor poate fi intermitentă (la un singur schimb pe zi) sau continuă (la toate schimburile) (vezi tabelul 3).

Tabelul 3. Administrarea intraperitoneală a antibioticelor: doze recomandate pentru DPCA. La pacienţii cu FRR (diureza > 100 ml/zi), dozele se cresc cu 25%.

Antibiotic	**Administrare intermitentă** (doza per schimb, o dată pe zi)	**Administrare continuă** (doza mg per litru, la toate schimburile)
Cefalosporine		
Cefazolina	15 mg/kg	A 500, M 125
Cefepima	1 g	A 500, M 125
Cefalotina	15 mg/kg	A 500, M 125
Ceftazidima	1-1,5 g	A 500, M 125
Peniciline		
Ampicilina	?	M 125
Oxacilina	?	M 125
Amoxicilina	?	A 250–500, M 50
Aminoglicozide		
Gentamicina	0,6 mg/kg	A 8, M 4
Tobramicina	0,6 mg/kc	A 8, M 4
Amikacina	2 mg/kc	A 25, M 12
Chinolone		
Ciprofloxacina	?	A 50, M 25
Altele		
Vancomicina	15-30 mg/kc la 5-7 zile	A 1000, M 25
Teicoplanina	400/12 ore	
Antifungice		
Fluconazol	200 mg	
Itraconazol	100 mg/12 ore	
Combinaţii		
Ampicilină/sulbactam	2 g /12 ore	A 1000, M 100
Imipenem/cilastatin	1g/12 ore	A 500, M 200

(A = doza de atac; M = doza de menţinere; ? = absenţa datelor). După Ghidurile ISPD, 2010.

- La pacienţii cu funcţie renală reziduală (diureză > 100 ml/zi), dozele sunt cu 25% mai mari decât la cei anurici (diureză < 100 ml/zi).
- De asemenea, pacienţii high-transporteri şi cei cu *clearance*-uri peritoneale mari pot necesita doze ceva mai mari de antibiotice.
- În cazul administrării intermitente a antibioticelor, durata schimbului cu antibiotice trebuie să fie de cel puţin 6 ore, pentru a permite o bună eficacitate a medicamentelor.

- Aminoglicozidele nu se administrează împreună cu penicilinele (ampicilina, piperacilina) în aceeași pungă de LDP, fiind chimic incompatibile. Vancomicina, cefalosporinele și aminoglicozidele pot fi amestecate în aceeași pungă de LDP, însă nu în aceeași seringă.
- Ca **terapie empirică inițială**, până la identificarea germenilor și antibiogramă, se vor administra:

  1. VANCOMICINĂ I.P. 2 g ***și***

  2.a. GENTAMICINĂ I.P. la pacienții cu diureză ≤ 100 ml/zi, 0,6 mg/kg/zi, la un singur schimb, ***sau***

  2.b. CEFTAZIDIMĂ I.P. la pacienții cu diureză > 100 ml/zi, 20 mg/kg/zi, la un singur schimb. La pacienții alergici la cefalosporine, se va opta pentru gentamicină.
- Dacă la examenul microscopic al dializatului efluent se evidențiază *levuri*, se începe terapia antifungică, cu FLUCONAZOL.
- După identificarea agentului etiologic și obținerea rezultatului antibiogramei (care durează 48-72 ore în majoritatea cazurilor), se adaptează terapia pe baza acesteia.
- O peritonită refractară la tratament necesită ablația precoce a cateterului de DP, pentru prevenirea morbidității și mortalității pacienților, precum și pentru prezervarea funcției membranei peritoneale și prelungirea supraviețuirii metodei.
- În timpul unei peritonite, se va evita folosirea de soluții de DP cu glucoză 4,25% (soluția "3") (risc crescut de degradare a membranei peritoneale și de agravare a unor tulburări metabolice).

Tratamentul peritonitelor cu germeni gram pozitivi

1. Se oprește GENTAMICINA / CEFTAZIDIMA.
2. Se continuă astfel:

   2.1. **Stafilococ coagulazo-negativ**: Se continuă VANCOMICINA, 2 g odată la 5 zile (la pacienții cu diureză > 100 ml/zi) sau la 7 zile (la pacienții cu diureză ≤ 100 ml/zi) 14 zile.

   2.2. **Stafilococ auriu**: Se continuă VANCOMICINA. Dacă răspunsul la tratament este suboptimal, se adaugă RIFAMPICINĂ P.O. 600 mg odată/zi, maximum 7 zile. LINEZOLID în cazul S. aureus vanco-rezistent. Durata tratamentului: 21 zile.

   2.3. **Enterococ** (*Streptococcus faecalis*) **sau alți streptococi**: AMPICILINĂ 125 mg/litru, la fiecare schimb. În caz de rezistență la ampicilină, se continuă cu VANCOMICINA. În cazul enterococului ampi- și vanco-rezistent: LINEZOLID. Durata tratamentului: 14 zile.
3. După 3 zile de tratament, se evaluează eficacitatea acestuia: simptome, aspectul LDP.

   A. Dacă se constată ameliorare, se continuă tratamentul.

   B. Dacă nu se constată ameliorare, se repetă examenul cito-bacteriologic al LDP (celularitate + formula leucocitară + frotiu Gram + cultură) și se reevaluează diagnosticul (infecție de situs/tunel asociată, colonizarea cateterului etc.).

   B.1. Dacă cultura este negativă sau dacă este pozitivă cu același germen izolat inițial, se scoate cateterul de DP și se continuă antibioterapia I.V. până la durata totală recomandată mai sus.

   B.2. Dacă cultura evidențiază un alt germen, se adaptează antibioterapia în funcție de acesta.
4. Peritonitele cu asocieri de germeni Gram pozitivi nu necesită a priori ablația cateterului de DP, având șanse mari de vindecare sub antibioterapie corectă.

Tratamentul peritonitelor cu germeni gram negativi

1. Se opreşte VANCOMICINA.
2. **Non-Pseudomonas** (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus...*): Se continuă conform antibiogramei. Evaluare clinică după 3 zile.
   A. În caz de ameliorare, se continuă tratamentul până la 14 zile.
   B. În lipsa ameliorării se repetă examenul cito-bacteriologic al LDP (celularitate + formula leucocitară + frotiu Gram + cultură).
      B.1. Dacă cultura este negativă sau dacă este pozitivă cu acelaşi germen izolat iniţial, se scoate cateterul de DP şi se continuă antibioterapia I.V. încă 7 zile.
      B.2. Dacă cultura evidenţiază un alt germen, se adaptează antibioterapia în funcţie de acesta.
3. **Pseudomonas, Stenotrophomonas**:
   A. Fără infecţie de situs/tunel. Se asociază două din următoarele (în funcţie de antibiogramă): QUINOLONĂ P.O., CEFTAZIDIMĂ I.P., PIPERACILINĂ I.P., GENTAMICINĂ I.P. Evaluare clinică după 3-4 zile.
      A.1. În caz de ameliorare, se continuă tratamentul până la 21 zile.
      A.2. În lipsa ameliorării, se scoate cateterul şi se continuă antibioterapia I.V. încă aprox. 14 zile după intervenţie. Se va lua în considerare efectuarea unei CT abdominale (abces?) sau/şi a unei laparotomii exploratorii.
   B. Dacă se asociază cu infecţie de situs/tunel, se scoate cateterul de DP şi se continuă antibioterapia I.V. încă 14 zile după aceea.
4. **Germeni multipli sau/şi anaerobi.**

Se scoate cateterul şi se continuă antibioterapia I.V. încă aprox. 14 zile după intervenţie. Se adaugă METRONIDAZOL I.V. sau P.O. 500 mg × 3/zi. Se va lua în considerare efectuarea unei CT abdominale (abces?) sau/şi a unei laparotomii exploratorii.

Tratamentul peritonitelor cu culturi negative

1. Continuă tratamentul empiric iniţial. Evaluare clinică după 3-4 zile.
2. Dacă se constată ameliorare, se continuă cu VANCOMICINA, 14 zile şi GENTAMICINA/ CEFTAZIDIMA 3 zile.
3. În absenţa ameliorării, se repetă ex. microbiologic al LDP (nr. leucocite, FL, col. Gram, culturi – inclusiv pentru fungi, anaerobi şi micobacterii).
   3.1. Dacă cultura este pozitivă, se adaptează tratamentul, conform protocolului de mai sus
   3.2. Dacă cultura rămâne negativă, se continuă tratamentul. Se vor lua în considerare: ablaţia cateterului, etiologii rare. În lipsa ameliorării, se va scoate cateterul de DP.

20.17.2.7. Indicaţiile ablaţiei cateterului de DP în peritonite:

- Peritonitele refractare, recidivante şi repetate;
- Peritonite asociate cu infecţii ale orificiului de ieşire şi ale tunelului subcutanat, cu excepţia cazului când germenul implicat este un stafilococ coagulazo – ;
- Peritonitele fungice şi tuberculoase;
- Peritonitele secundare (chirurgicale);

20.17.3. Complicaţii mecanice

20.17.3.1. Durerea sau disconfortul abdominal apărute în timpul influxului se datorează distensiei bruşte a peritoneului şi apare mai frecvent la iniţierea DP sau atunci când se creşte volumul intraperitoneal. Pot fi favorizate de infuzia prea rapidă, de temperatura inadecvată, pH-ul acid ori de hipertonicitatea soluţiei de dializă. Durerea severă şi progresivă, proporţională cu volumul de lichid introdus,

sugerează existența unor cloazonări peritoneale. Durerea abdominală difuză asociată cu lichid de drenaj tulbure indică diagnosticul de peritonită.

20.17.3.2. Scurgerile de lichid de dializă din cavitatea peritoneală pot apărea precoce, sub 30 zile (5-10%), sau tardiv, la peste 30 zile după implantare (2-4%). Pot fi exteriorizate la nivelul orificiului de ieșire al cateterului, subcutanate, vaginale sau pleurale (hidrotorax).

Scurgerile precoce sunt rezultatul unor orificii de ieșire prea largi sau suturii incorecte a peritoneului în jurul cateterului. Apar mai frecvent la obezi, vârstnici, multipare, pacienți cu diabet zaharat sau cu sindrom nefrotic (cu edem al peretelui abdominal). De asemenea, sunt favorizate de inițierea precoce a schimburilor. Se manifestă, cel mai frecvent, prin exteriorizarea lichidului de dializă prin plagă sau prin orificiul de ieșire al cateterului. Scurgerea subcutanată se întâlnește mai rar și se manifestă prin edem al peretelui abdominal și, uneori, tulburări de drenaj. În cazul unei scurgeri precoce, se vor reduce, temporar, volumele intraperitoneale sau se recurge la DPI, în poziție culcată. Uneori este necesară întreruperea pentru 1 – 2 săptămâni a DP și, dacă este nevoie, tratarea în acest timp a pacientului prin HD. Pentru scurgerile recurente, este necesară reconstrucția chirurgicală.

Scurgerile tardive sunt consecința diminuării rezistenței peretelui abdominal. Se manifestă clinic ca și scurgerile precoce, dar pot apare și pierderi de dializat pe căi neobișnuite (de ex. pe cale vaginală). Scurgerile tardive subcutanate pot fi adesea oculte, dificil de diagnosticat și se manifestă prin reducerea drenajului, ce poate fi greșit interpretată ca insuficiență de ultrafiltrare. Tratamentul este același ca în cazul scurgerilor precoce. Dacă tratamentul conservator nu este suficient, cateterul va trebui îndepărtat.

20.17.3.3. Herniile și eventrațiile sunt provocate sau agravate de presiunea intraabdominală crescută, în special la pacienții cu defecte congenitale sau dobândite ale peretelui abdominal. Cel mai frecvent se întâlnesc herniile ombilicale, inghinale, la nivelul liniei de incizie sau al orificiului de ieșire a cateterului. Factorii favorizanți sunt: tehnica incorectă de implantare a cateterului, diastazisul mușchilor drepți abdominali, hipotonia musculaturii abdominale. Herniile sunt adeseori asimptomatice, iar multe sunt depistate doar cu ocazia unei complicații. Încarcerarea unei hernii se manifestă prin dureri abdominale colicative, cu sau fără oprirea tranzitului intestinal (în funcție de conținutul herniei – intestin sau epiploon).

Orice hernie semnificativă trebuie corectată *chirurgical*, de preferință înainte de inițierea DP, altfel, sacul herniar riscă să se mărească, împiedicând drenajul adecvat al lichidului de dializă din cavitatea peritoneală. Ulterior este indicată gimnastica medicală, pentru întărirea peretelui abdominal, și corset de susținere. În caz de recidive după reluarea DPCA se va decide trecerea permanentă pe DPIN sau pe HD.

20.17.3.4. Reducerea fluxului dializatului se poate manifesta la drenaj sau/și la infuzie și poate avea cauze multiple:

- *Scurgerile de dializat* (externe, subcutanate sau pleurale) se manifestă prin tulburări de drenaj, cu debite normale ale efluxului şi influxului, dar volumul dializatului efluent este net mai mic decât cel infuzat.
- *Poziţionarea incorectă* sau *cudarea cateterului* fac ca debitul dializatului să varieze în funcţie de poziţia cateterului şi/sau a pacientului.
- *Obstrucţia orificiilor cateterului cu franjuri epiploici sau mezenter* este mai frecventă în caz de constipaţie şi de inactivitate fizică. Caracteristică este scurgerea în jeturi intermitente a dializatului şi ameliorarea drenajului după clamparea parţială a tubului de eflux.
- *Obstrucţia orificiilor cateterului cu depozite de fibrină* poate apare după migrarea cateterului sau după un episod de peritonită. Tulburarea de drenaj se caracterizează iniţial prin influx normal sau scăzut al dializatului şi eflux mult redus, progresând rapid spre ocluzia cateterului. *Obstrucţia lumenului cateterului cu fibrină* se manifestă prin oprirea completă a scurgerii dializatului prin cateter. Poate ceda după compresia pungii cu soluţie de dializă, după spălarea cateterului cu soluţie salină sau după instilarea locală de trombolitice.
- *Obstrucţia orificiilor cateterului şi deplasarea sa prin aderenţe la marele epiploon* echivalează cu compromiterea accesului peritoneal. Spre deosebire de cazul astupării cu fibrină, instilarea de trombolitice nu influenţează tulburarea de drenaj. Examenul radiologic cu dublu contrast permite evaluarea obstrucţiei şi a dislocării, a raporturilor cateterului cu peretele abdominal şi cu marele epiploon. Laparoscopia certifică diagnosticul, permiţând în acelaşi timp şi tratarea cauzei.

Diagnosticul cauzei obstrucţiei poate necesita examen radiologic cu substanţă de contrast injectată prin cateter sau laparoscopie.

Metodele de *tratament* sunt: *conservatoare* (schimbarea poziţiei corpului, administrarea de laxative, instilarea de heparină sau trombolitice) sau *invazive* (tehnici oarbe, care folosesc tije, stilete sau sonde speciale sau tehnici directe, de repoziţionare a cateterului sub control vizual, prin peritoneoscopie sau laparotomie). În caz de eşec, este necesară înlocuirea cateterului.

20.17.4. Complicaţii metabolice

20.17.4.1. Tulburările metabolismului glucidic. Glucoza din dializat se absoarbe în cantitate de 100-200 g/24 ore. Absorbţia este variabilă de la un individ la altul, creşte în cazul utilizării de soluţii concentrate, al stazelor lungi şi în cursul peritonitelor şi poate induce *hiperglicemii* de până la 160 mg/dl la pacienţii nediabetici, şi chiar 300-400 mg/dl la diabetici. Consecinţele pe termen lung sunt: hiperinsulinismul, agravarea dislipidemiei, obezitatea şi malnutriţia proteică. Prevenirea hiperglicemiei se poate face prin limitarea folosirii soluţiilor hiperosmolare şi prin utilizarea altor agenţi osmotici.

20.17.4.2. Creşterea în greutate este frecvent întâlnită la pacienţii cu DP în primul an de la iniţierea dializei, în special la femei, la diabetici, la pacienţii *high-transporter*-i

și la obezi. Această creștere în greutate ar putea fi legată, teoretic, de absorbția glucozei din dializat, deși cele mai multe studii nu au constatat o relație semnificativă între cantitatea de glucoză absorbită și creșterea ponderală.

20.17.4.3. Tulburările metabolismului lipidic se întâlnesc frecvent la pacienții cu DP, fiind caracterizate prin: creșterea colesterolului total, a LDL-colesterolului, a trigliceridelor și a lipoproteinei (a)și scăderea HDL-colesterolului.

Factorii cei mai importanți în patogeneza acestei dislipidemii sunt *insulinorezistența* și *absorbția glucozei* din dializat. Absorbția glucozei stimulează lipogeneza *de novo*, care, împreună cu insulinorezistența, determină creșterea fluxului de acizi grași liberi (AGL) către ficat, unde aceștia sunt încorporați înVLDL. La creșterea producției de VLDL mai contribuie *pierderile transperitoneale de proteine* (mecanism analog celui responsabil de dislipidemia din sindromul nefrotic) și *reducerea catabolismului VLDL și al trigliceridelor* (probabil, din cauza scăderii activității triglicerid-lipazei hepatice și a lipoprotein-lipazei).

Pentru prevenirea și tratarea dislipidemiei, se recomandă o *dietă* cu conținut redus în colesterol și grăsimi saturate. Aceste restricții nu trebuie însă să afecteze prea mult aportul proteic și caloric, pentru a induce malnutriție. La pacienții diabetici, un bun *control glicemic* poate ameliora anomaliile lipidice, în special hipertrigliceridemia, iar *soluțiile de DP cu glucoză hipertonice trebuie, pe cât posibil, evitate*. Ca medicație hipolipemiantă, *inhibitorii HMG-CoA reductazei* sunt de elecție: ei scad semnificativ colesterolul total, LDLcolesterolul și trigliceridele și cresc puțin HDL-colesterolul.

20.17.4.4. Malnutriția proteică se întâlnește la circa 30-70% dintre pacienții cu DP, având multiple cauze, generale, asociate uremiei sau DP per se. Din ultima categorie fac parte:

- *Prezența cateterului și a lichidului de dializă* în cavitatea peritoneală determină adesea disconfort abdominal, tulburări ale evacuării gastrice și ale motilității intestinale, ce afectează apetitul alimentar.
- *Absorbția glucozei din dializat* poate fi benefică la pacienții cu aport caloric alimentar redus, dar, pe de altă parte, poate favoriza reducerea ingestiei de proteine.
- *Doza de dializă și FRR* influențează aporturile nutritive. Pierderea FRR se asociază cu anorexie și instalarea unei malnutriții severe, dacă această pierdere nu este compensată prin creșterea dozei de dializă.
- *Bioincompatibilitatea* soluției de DP determină o reacție inflamatorie cronică, ocultă, din partea organismului, care stimulează, la rândul său, catabolismului proteic. Fenomenul se accentuează în cursul *peritonitelor*.
- *Pierderile de nutrimente în dializat* constituie un inconvenient major al DP. În medie, se pierd 5-15 g proteine/zi, dar până la 30 g/zi în cazul unei peritonite. Se pierd, de asemenea, aminoacizi (2-3 g/zi), vitamine hidrosolubile și microelemente.

Bibliografie selectivă

- Brener Z. Z., Kotanko P., Thijssen S., Winchester J. F., Bergman M. Clinical benefit of preserving residual renal function in dialysis patients: an update for clinicians. *Am J Med Sci.* 2010; 339(5):453-6.
- Burkart J. M., Daeihagh P., Rocco M. V. Peritoneal dialysis. In Brenner & Rector's The Kidney, 7th edition, 2003, by Brenner BM and Rector FC (editors). Samuel A. Livine by WB Saunders.
- Covic A., Bammens B., Lobbedez T., Segall L., Heimbürger O., van Biesen W., Fouque D., Vanholder R. Educating end-stage renal disease patients on dialysis modality selection: clinical advice from the European Renal Best Practice (ERBP) Advisory Board. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(6):1757-1759.
- Devuyst O., Margetts P. J., Topley N. The pathophysiology of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(7):1077-85.
- European best practice guidelines for peritoneal dialysis by The EBPG exeprt group on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(suppl 9).
- Flanigan M., Gokal R. Peritoneal catheters and exit-site practices toward optimum peritoneal access: a review of current developments. *Perit Dial Int* 2005; 25:132–139.
- Gokal R., Khanna R., Krediet R. T., & Nolph K. D. (Eds.), Textbook of peritoneal dialysis (2nd ed., p. 609- 646). London: Kluwer Academic Publishers, 2000.
- Gokal R. Peritoneal dialysis and complications of technique. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd edition, vol. 3 (ed. Davison AM), Oxford University Press, 2005.
- Heimburger O. How should we measure peritoneal dialysis adequacy in the clinic. *Contrib Nephrol.* 2009; 163:140-6.
- La Milia V. Peritoneal transport testing. *J Nephrol.* 2010; 23(6):633-47.
- Li P. K., Szeto C. C., Piraino B., Bernardini J., Figueiredo A. E., Gupta A., Johnson D. W., Kuijper E. J., Lye W. C., Salzer W., Schaefer F., Struijk D. G. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010; 30(4):393-423.
- Liu J., Rosner M. H. Lipid abnormalities associated with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19(1):32-40.
- Mujais S., Nolph K., Gokal R. et al.: Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 [Suppl 4]: S5–21.
- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (suppl.1): 65-136.
- Piraino B., Bailie G. R., Bernardini J., Boeschoten E. et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 Update. *Perit Dial Int* 2005; 25:107-131.
- Prowant B. F. Peritoneal dialysis. In L. Lancaster (Ed.), ANNA core curriculum for nephrology nurses (4th ed., p. 363-375). Pitman, NJ: American Nephrology Nurses' Association, 2001.
- Segall L., Florea L., Covic A. *Dializa peritoneală.* Ed. Polirom, 2006.
- Shetty A., Oreopoulos D. G. Peritoneal dialysis: Its indications and contraindications. *Dial Transplant* 2000; 29(2):71-77.
- Twardowski Z. J., Nolph K. D., Khanna R., et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial* Bull 1987; 7:138-47.

- van Biesen W., Heimburger O., Krediet R., Rippe B., La Milia V., Covic A., Vanholder R.; ERBP working group on peritoneal dialysis. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(7):2052-62.

III. ALTE TEHNICI DE EPURARE EXTRARENALĂ

III.A. PLASMAFEREZA

20.18. DEFINIȚIE

Plasmafereza (PL) reprezintă tehnica extracorporeală de separare a sângelui în plasmă și elemente figurate, urmată de ultrafiltrarea printr-o membrană specială a plasmei în vederea epurării unor molecule cu greutate mare, care nu sunt eliminate prin tehnicile de dializă obișnuite. Plasma, odată separată, poate fi îndepărtată și înlocuită cu o soluție (plasmă proaspătă congelată sau albumină umană) sau poate fi purificată prin utilizarea unui al doilea filtru și reintrodusă în organism după ce este pusă din nou în contact cu elementele figurate.

20.19. INDICAȚII

Plasmafereza se utilizează în boli în care se produc mari cantități de proteine cu proprietăți imunogenice importante (auto-anticorpi). Principalele boli în care intervine acest mecanism patogenic sunt: boala Goodpasture, miastenia gravis, trombocitopenii de etiologie imună, sau cazurile severe de lupus eritematos sistemic etc. De asemenea, PL se utilizează în boli în care se produc cantități mari de proteine cu diferite proprietăți patogenice (paraproteine, crioglobuline, complexe imune circulante, lipoproteine în cantități mari). În mod obișnuit, PL se asociază cu medicația specifică (imunosupresoare, citotoxică), permițând depășirea unui punct critic dincolo de care acționează această medicație. În mod secundar, PL îndepărtează și toxinele circulante libere sau fixate de proteinele plasmatice (în intoxicații endo- și exogene, uremie).

Fiind o tehnică costisitoare și pretențioasă logistic, plasmafereza are indicații clare; aceste indicații sunt redate în tabelul 4. Conform ghidurilor Societății Americane de Afereză (ASFA), afecțiunile ce pot fi tratate prin plasmafereză au fost grupate în patru categorii:

- *Categoria I* – plasmafereza terapeutică este metoda standard acceptabilă, fie ca terapie de primă linie, fie ca adjuvant de primă intenție a terapiilor inițiale;
- *Categoria II* – plasmafereza terapeutică este în general acceptată cu un rol suportiv;
- *Categoria III* – datele actuale sunt insuficiente pentru a stabili eficiența plasmaferezei terapeutice;

- *Categoria IV* – datele actuale au arătat lipsa de eficienţă a plasmaferezei terapeutice.

O a 5-a categorie (*Categoria P* – în aşteptare) a fost adăugată pentru afecţiuni ce pot fi tratate prin plasmafereză terapeutică folosind dispozitive ce nu sunt disponibile în Statele Unite ale Americii şi/sau nu au încă aprobarea FDA. Tabelul 4 prezintă indicaţiile plasmaferezei terapeutice grupate pe sisteme şi aparate, comparând de asemenea ghidurile ASFA din 2007 cu cele din 2003.

Metoda necesită un număr variabil de şedinţe (în general 5-7, dar se poate ajunge şi până la 14) în funcţie de factorul care trebuie înlăturat şi de răspunsul clinico-biologic. Ulterior, în cadrul imunoglobulinelor patogene (auto–anticorpi, paraproteine), sinteza poate fi redusă prin asocierea terapiei imunosupresoare.

Tabelul 4. Indicaţiile plasmaferezei.

Grupul afecţiunii/Nume	Modalitatea de afereză	ASFA 2007	ASFA 2000
RENAL			
Glomerulonefrita rapid progresivă ANCA-asociată (granulomatoza Wegener)	Plasmafereză	**II**	II
Boala anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară (sindromul Goodpasture)	Plasmafereză	**I**	I
Glomeruloscleroză focală şi segmentară			
Primară	Plasmafereză	**III**	NC
Secundară	Plasmafereză	**III**	III
Sindromul hemolitic şi uremic; microangiopatie trombotică; microangiopatie asociată transplantului			
SHU idiopatic	Plasmafereză	**III**	III
Altele	Plasmafereză	**III**	NC
Microangiopatie asociată transplantului	Plasmafereză	**III**	NC
Diareea la pacientul pediatric	Plasmafereză	**IV**	NC
Glomerulonefrita rapid progresivă	Plasmafereză	**III**	II
Transplantul renal: rejet mediat prin anticorpi; desensibilizare HLA			
Rejet mediat prin anticorpi	Plasmafereză	**II**	NC
Desensibilizare HLA	Plasmafereză	**II**	III
AUTOIMUNITATE			
Sindromul catastrofal al anticorpilor antifosfolipidici	Plasmafereză	**III**	NC
Crioglobulinemia	Plasmafereză	**I**	II
Pemfigus vulgar	Plasmafereză	**III**	NC
	Fotofereză extracorporeală	**III**	NC
Lupus eritematos sistemic			
Altă manifestare decât nefrita	Plasmafereză	**III**	III
Nefrita	Plasmafereză	**IV**	NC
HEMATOLOGIE			
Transplantarea celulelor progenitoare hematopoetice incompatibile în sistemul ABO	Plasmafereză	**II**	II
Anemie aplastică; aplazie pură a globulelor roşii	Plasmafereză	**III**	III
Anemie hemolitică autoimună: anemie hemolitică autoimună la cald; boala aglutininelor la rece	Plasmafereză	**III**	NC
Babezioză			
Severă	Eritrocitafereză	**II**	III
Inhibitori ai factorilor coagulării	Imunoadsorbţie	**III**	NC
	Plasmafereză	**III**	II

Limfom cutanat cu celule T; mycosis fungoides			
Eritrodermic	Fotofereză extracorporeală	I	I
Non-eritrodermic	Fotofereză extracorporeală	IV	NC
Eritrocitoză; policitemia vera			
Simptomatică	Eritrocitafereză	II	II
Graft-versus-host disease			
Tegumentară	Fotofereză extracorporeală	II	NC
Non-tegumentară	Fotofereză extracorporeală	III	NC
Hiperleucocitoză			
Leucostază	Leucocitafereză	I	I
Profilaxie	Leucocitafereză	III	NC
Hipervâscozitatea din gamapatiile monoclonale	Plasmafereză	I	II
Purpura trombocitopenică idiopatică			
Refractară	Imunoadsorbție	II	II
Refractară sau non-refractară	Plasmafereză	IV	NC
Malaria			
Severă	Eritrocitafereză	II	III
Mielomul și insuficiența renală acută	Plasmafereză	III	II
Purpura posttransfuzională	Plasmafereză	III	I
Alloimunizarea în sarcină	Plasmafereză	II	III
Anemia falciformă			
Amenințătoare de viață și organ	Eritrocitafereză	I	I
Profilaxia accidentului vascular cerebral	Eritrocitafereză	II	NC
Prevenția încărcării cu fier	Eritrocitafereză	II	NC
Trombocitoza			
Simptomatică	Trombocitafereză	II	I
Profilaxie sau secundară	Trombocitafereză	III	NC
Purpura trombotică trombocitopenică	Plasmafereză	I	I
METABOLISM			
Insuficiență hepatică acută	Plasmafereză	III	III
Hipercolesterolemie			
Homozigoți	Extragere selectivă	I	I
Heterozigoți	Extragere selectivă	II	I
	Plasmafereză	II	II
Pancreatită hipertrigliceridemică	Plasmafereză	III	NC
Intoxicația și supradozajul			
Intoxicația cu ciuperci	Plasmafereză	II	III
Alți compuși	Plasmafereză	III	III
Boala depozitării de acid fitanic (boala Refsum)	Plasmafereză	II	I
Sepsisul	Plasmafereză	III	NC
Tireotoxicoza	Plasmafereză	III	NC
DIVERSE			
Cardiomiopatia dilatativă	Imunoadsorbție	P	NC
Boala inflamatorie intestinală	Citafereză adoptivă	P	NC
Degenerescența maculară, legată de vârstă	Filtrare membranară diferențială	P	NC
NEUROLOGIE			
Encefalomielită diseminată acută	Plasmafereză	III	NC
Polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută (sindromul Guillain-Barré)	Plasmafereză	I	I
Poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică	Plasmafereză	I	I
Sindromul miastenic Eaton-Lambert-	Plasmafereză	II	II
Scleroză multiplă			
Boală demielinizantă inflamatorie acută a SNC	Plasmafereză	II	Ii

Sindromul Devic	Plasmafereză	**III**	NC
Cronică progresivă	Plasmafereză	**III**	III
Miastenia gravis	Plasmafereză	**I**	I
Sindroamele neurologice paraneoplazice	Plasmafereză	**III**	III
	Imunoadsorbție	**III**	NC
Polineuropatiile paraproteinemice			
IgG/IgA	Plasmafereză	**I**	I
IgM	Plasmafereză	**II**	II
Mielom multiplu	Plasmafereză	**III**	III
IgG/IgA/IgM	Imunoadsorbție	**III**	III
Tulburările neuropsihiatrice autoimune pediatrice asociate infecțiilor streptococice; coreea Sydenham			
Severe	Plasmafereză	**I**	II
Encefalita Rasmussen	Plasmafereză	**II**	III
Sindromul persoanei înțepenite	Plasmafereză	**III**	III
REUMATOLOGIE			
Poliartrita reumatoidă refractară	Imunoadsorbție	**II**	II
Sclerodermia (scleroza sistemică progresivă)	Plasmafereză	**III**	III
	Fotofereză extracorporeală	**IV**	NC
TRANSPLANT			
Transplantul de organe solide incompatibile în sistemul ABO			
Renal	Plasmafereză	**II**	NC
Cardiac (pediatric)	Plasmafereză	**II**	NC
Hepatic	Plasmafereză	**III**	NC
Rejetul transplantului cardiac			
Profilaxie	Fotofereză extracorporeală	**I**	III
Tratament	Fotofereză extracorporeală	**II**	III
	Plasmafereză	**III**	III
Transplantul pulmonar	Fotofereză extracorporeală	**III**	NC

20.20. COMPLICAŢII

Incidența **complicațiilor** este redusă dacă monitorizarea pacientului (TA, puls, ECG) şi a parametrilor tehnici (presiunea transmembranară, presiunea venoasă şi arterială, eficiența anticoagulării în circuitul extracorporeal, debitul sangvin) sunt efectuate adecvat. Riscul de deces asociat acestei modalități de tratament este relativ redus, fiind estimat la 1/500 de pacienți, respectiv 1/3000 de tratamente.
În general, complicațiile asociate plasmaferezei sunt clasificate în trei categorii:

- complicațiile *accesului vascular*: hematom, pneumotorax, hemoragie retroperitoneală;
- complicațiile *procedurii în sine*: hipotensiune arterială, hemoragii, reacții alergice (la etilen oxid), tulburări de ritm;
- complicații legate de *anticoagulare*: hipocalcemie severă şi alcaloză metabolică (induse de utilizarea citratului).

Complicațiile cele mai frecvente ale sunt reacțiile alergice (0-12%), hipotensiune arterială, reacții vaso-vagale (0-12%), reacții febrile (1-18%), hipocalcemie simptomatică (0-9%), aritmii (3%), intoxicație cu citrat (foarte rară). În funcție de tipul de complicație, tratamentul este diferit: steroizi, antihistaminice, administrarea de calciu, scăderea ratei de infuzie a anticoagulantului (citrat).

III.B. DIALIZA HEPATICĂ

20.21. PRINCIPII GENERALE

Dializa hepatică (numită și „dializa albuminică") reprezintă o *tehnică modernă de epurare extracorporeală a substanțelor cu toxicitate sistemică și hepatică legate de albumină.* Un număr însemnat de metaboliți, printre care și bilirubina, se acumulează în insuficiența hepatică acută (vezi tabelul 5), majoritatea acestora prezentând o legare importantă de proteinele serice, respectiv *albumină*, care prezintă situs-uri specifice de legare pentru diverse substanțe transportate. Ipoteza fiziopatologică de la care s-a pornit în dezvoltarea dializei hepatice a fost aceea că acumularea de toxine legate de albumină, ca urmare a clearance-ului hepatic insuficient, conduce la niveluri tisulare ridicate ale acestor metaboliți. Îndepărtarea selectivă a toxinelor din circulație ar conduce la redistribuția și scăderea nivelurilor plasmatice și tisulare ale acestora. Toxinele legate de albumină precum bilirubina și acizii biliari au un potențial hepatotoxic ridicat, fiind responsabile de inițierea apoptozei și a necrozei la nivel hepatocelular. Astfel, a apărut ideea utilizării unui sistem de *dializă albuminică* pentru îndepărtarea substanțelor hidrofobe la pacienții cu insuficiență hepatică severă, la care eficiența dializei „clasice" se dovedise a fi mai mult decât modestă.

Tabelul 5. Metaboliți hidrofobi legați de albumina serică, care ating concentrații mari în insuficiența hepatică acută.

Acizi biliari	Indoli
Bilirubină	Mercaptani
Substanțe digoxin-like	Oxid nitric
Benzodiazepine endogene	Fenoli
Acizi grași cu lanț scurt și mediu	Prostacicline
Aminoacizi cu nucleu aromatic	Triptofani

Ca principiu al dializei hepatice, sângele pacientului intră în contact cu o soluție de albumină umană 20%, prin intermediul unei membrane semipermeabile, realizată din capilare asemănătoare celor folosite în hemodializă. Rezultă un ultrafiltrat primar, care conține toxine hidrosolubile și albumină încărcată cu toxine hidrofobe. Acesta este trecut într-un *circuit secundar* închis (alcătuit dintr-un filtru de hemodializă, un cartuș de cărbune activat și o coloană de rășini schimbătoare de ioni), care are rolul de a reține substanțele hidrosolubile și de a *regenera albumina* „pură", nelegată de toxine. Albumina este recirculată, preluând noi molecule de toxine care vor fi la rândul lor epurate de către sistemul secundar. Se substituie în acest fel atât funcția renală, cât și cea hepatică. Principalul sistem care pune în practică dializa hepatică se numește MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*).

20.22. INDICAŢII

Principala indicație a dializei hepatice este *insuficiența hepatică acută (IHA)*, survenită pe un ficat anterior indemn sau ca urmare a decompensării unei hepatopatii cronice severe. IHA, indiferent de etiologie (etilică, virală, intoxicații acute cu ciuperci sau cu medicamente) este grevată de o mortalitate foarte ridicată; tratamentul clasic de susținere, cât și metodele „tradiționale" de epurare extrarenală (hemodializa, hemodiafiltrarea, plasmafereza), nu aduc beneficii majore în majoritatea cazurilor. Utilizarea dializei hepatice în IHA are ca scop susținerea organismului în fața agresiunii toxice endogene pentru a câștiga timpul necesar regenerării hepatice sau efectuării transplantului hepatic. În decompensările severe ale hepatopatiilor cronice, dializa hepatică și-a dovedit eficiența în crearea unei „punți" până la transplantul hepatic. De asemenea, dializa hepatică este utilă în unele cazuri de sindrom hepato-renal.

O altă variantă a sistemului MARS o reprezintă aparatul Prometheus, acesta fiind un dispozitiv care se bazează pe separarea fracționată a plasmei și absorbție. Poate și utilizată atât pentru susținerea funcției hepatice simultan cu dializa sau numai pentru dializa convențională. Sistemul Prometheus elimină toxinele legate de albumină și pe cele hidro-solubile în doi pași distincți. Într-o primă etapă, albumina proprie a pacientului este separată din sânge de către filtrul AlbuFlow, trecând apoi prin coloanele absorbante, unde toxinele legate de albumină sunt fixate prin contact direct cu un material absorbant cu afinitate foarte mare. Așadar, nu este necesară albumină externă pentru acest tratament. În final, toxinele hidrosolubile sunt îndepărtate eficient prin dializarea directă a sângelui pacientului.

Bibliografie selectivă

- Allen R. Nissenson, Richard N. Fine – Clinical dialysis (fourth edition).
- Apter, A. J., Kaplan, A. A. An approach to immunologic reactions associated with plasma exchange. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:119.
- Bambauer, R. Latza, M. R. Lentz – Therapeutic Plasma Exchange and Selective Plasma Separation Methods – Fundamental Technologies, Pathology and Clinical Results (third edition).
- Bambauer, R., Jutzle, G. A., Albrecht, D., et al. Indications of plasmapheresis and selection of different substitution solutions. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1989; 17:9.
- Baza de Date MARS: www.teraklin.com
- Benal W., Wendon J. Acute liver failure: clinical features and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999;11:977-984.
- Chiu A., Fan S. T. MARS in the treatment of liver failure: Controversies and evidence. *Int J Artif Organs* 2006 Jul; 29(7) :660-7.
- Covic A., Covic M., Gusbeth-Tatomir P. et al. Insuficiența renală acută (II). In: Ghiduri de Practică Medicală, vol II sub egida Colegiului Medicilor din România, Coordonatori L. Gherasim, M. Cintează, A. Ilieşiu, D. Vinereanu, F. Paveliu, Ed. Infomedica, Bucureşti 2001.

- Covic A., Goldsmith D. J., Gusbeth-Tatomir P., et al. Successful use of Molecular Absorbent Regenerating System (MARS) dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion. *Liver Int* 2003.:21-7.
- Daugirdas, J. T., Blake, P. G., Ing, T. S. – Handbook of dialysis, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
- Fisher L., Sterneck M., Rogiers X., Liver transplantion for acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999;11:985-990.
- Hazell A. S., Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999;222:99-112.
- Hazell A. S., Butterworth R. F. Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome. *J Neurol Sci*, 1999;170:138-146.
- Kieran N, Brady HR. Clinical evaluation, management, and outcome of acute renal failure. In: Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds). Mosby, Edinburg 2003
- O'Grady J. G. Pathogenesis of acute liver failure. *Trop Gastroenterol*, 1996;17:199-201.
- Orlin, J. B., Berkman, E. M. Partial plasma exchange using albumin replacement: Removal and recovery of normal plasma constituents. *Blood* 1980; 56:1055.
- Pirenne J., Koshiba T. Present status and future prospects in liver transplantion. *Int Surg*, 1999;84:297-304.
- Rahman T, Harper L . Plasmapheresis in nephrology: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006 Nov; 15(6 :603-9.
- Sechser A., Osorio J., Freise C., Osorio R. W. Artifial liver support devices for fulminant liver failure. *Clin Liver Dis*, 2001;5:415-30.
- Shakil A. O., Kramer D., Mazariegos G. V., Fung J. J., Rakela J. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis and applicability of prognostic criteria. *Liver Transplant* 2000;6:163-169.
- Stange J., Mitzner S. A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and a bioartificial liver. *Intern J Artif Organs*, 1996;19:677-691.
- Stange J., Ramlow W., Mitzner S., Scmidt R., Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs*, 1993;17:809-813.
- Sigler MH, Teehan BP, Daugirdas JT, Ing Ts. Slow continuous therapies. In: Handbook of dialysis (4th ed). Daugirdas JT,Blake PG, Ing TS (eds). Lippincott, Philadelphia, 2005.
- Vanholder R, Van Biesen W, Lameire N. What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? *J Am Soc Nephrol* 2001: 40-3.
- Zbigniew M. Szczepiorkowski, Beth H. Shaz, Nicholas Bandarenko, Jeffrey L. Winters – The new approach to assignment of ASFA categories - Introduction to the fourth special issue: Clinical applications of therapeutic apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 2007, Volume 22 Issue 3, Pages 96 – 105.
- Zbigniew M. Szczepiorkowski, Nicholas Bandarenko et al – Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - Evidence-based approach from the apheresis applications committee of the American society for apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 2007, Volume 22 Issue 3, Pages 106-175.

IV. TRANSPLANTUL RENAL

20.23. INTRODUCERE

Insuficienţa renală cronică terminală impune, pentru menţinerea vieţii – iniţierea terapiei de substituţie funcţiei renale excretorii, prin dializă sau transplant renal. Disponibilitatea largă a celor două tipuri de dializă (peritoneală şi hemodializă) precum şi amplificarea activităţii de transplant renal a permis o mare flexibilitate în abordarea terapeutică a fiecărui caz. Totuşi, transplantul renal rămâne metoda de preferat, atât din perspectiva pacientului, cât şi din cea a echipei medicale. Deloc de neglijat, transplantul renal reprezintă şi cea mai eficace metodă de substituţie din punctul de vedere al costurilor per pacient şi deci din punctul de vedere al organizatorului de sănătate şi al societăţii în general.

IV.A. IMUNOLOGIA TRANSPLANTULUI

Sistemul Imun (SI) reprezintă un ansamblu de molecule, celule, ţesuturi şi organe a cărui funcţie principală este aceea de a face distincţia între structurile proprii organismului (structuri self), pe care le „tolerează" şi structurile străine organismului (structuri non-self, sau antigene) pe care le atacă şi îndepărtează prin generarea unui Răspuns Imun (RI).

Sistemul Imun poate fi împărţit într-un SI nespecific (înnăscut) şi unul specific (adaptativ). Acesta din urmă este format din limfocitele B şi T, singurele celule din organism care exprimă receptori pentru antigen. De vreme ce noţiunea de receptor implică noţiunea de specificitate a recunoaşterii şi legării ligandului, numărul extrem de mare de antigene existente în natură (minimum 10^9) impune un număr similar de mare de receptori pentru antigen. Tocmai din acest motiv, limfocitele reprezintă nişte celule extrem de speciale în cadrul organismului. O altă caracteristică remarcabilă a SI specific este dată de memoria imunologică, altfel spus de capacitatea limfocitelor de a răspunde mai eficient la un nou contact cu antigenul respectiv. Această proprietate este exploatată în cadrul procesului de vaccinare.

Sistemul imun nespecific utilizează molecule şi celule care sunt capabile să intre în funcţiune într-un interval de timp foarte scurt de la contactul cu antigenul. Comportamentul SI nespecific este acelaşi, indiferent de antigen sau de numărul de contacte cu antigenul respectiv.

Cele două sisteme sunt însă, în mod critic, complementare şi un răspuns imun eficient va impune, în majoritatea cazurilor, colaborarea lor.

Baza imunologiei moderne se regăseşte în teoria selecţiei clonale, care afirmă, printre altele, că:

- receptorii pentru antigen sunt structuri pre-formate (formate înaintea

contactului cu antigenul);
- fiecare limfocit posedă receptori pentru antigen cu o unică specificitate;
- consecință a legării antigenului, limfocitele se activează, proliferează, se diferențiază și eliberează o serie de produși;
- limfocitele care exprimă receptori capabili să recunoască structuri self sunt eliminate, asigurându-se astfel toleranța față de self.

Chiar dacă ambele tipuri de limfocite provin din aceeași celulă stem limfoidă, între limfocitele B și T există o mulțime de diferențe: organul limfoid primar în care se formează (măduva hematogenă *versus* timus), tipul de receptor pentru antigen, maniera de recunoaștere a antigenului, molecule secretate, etc.

Dacă celulele stem limfoide rămân în măduva hematogenă, vor urma o serie de etape de diferențiere care vor conduce la apariția limfocitelor B. Cele mai importante evenimente care au loc de-a lungul acestui proces sunt cele legate de producția receptorului pentru antigen al limfocitului B și de „selectarea" limfocitelor care pot părăsi măduva osoasă.

Receptorul pentru antigen al limfocitului B se numește „B cell receptor" – BCR și este alcătuit dintr-un component dedicat legării antigenului, numit imunoglobulină (Ig) și un component dedicat transmiterii intracelulare a semnalului recepționat (2 perechi de molecule, denumite Igα și Igβ). Moleculele de imunoglobulina sunt alcătuite din 2 lanțuri ușoare (L – light) identice și două lanțuri grele (H – heavy) identice, unite prin legături disulfidice interlanț și legături fizice (figura 5).

Fiecare din aceste lanțuri este alcătuit dintr-o parte variabilă și una constantă. La formarea situsului de legare al moleculei, denumit „paratop", participă atât domeniul variabil al lanțului greu cât și al lanțului ușor, astfel că molecula de Ig posedă 2 paratopi identici.

În mod remarcabil – fenomen unic limfocitelor – fiecare dintre aceste lanțuri polipeptidice, greu și ușor, este codat de câte un set de gene și nu de o genă unică. Astfel, partea variabilă a lanțului greu este codată de 3 segmente genice (V, D și J), iar partea constantă de 1 genă (C_H). Partea constantă a lanțului H va decide încadrarea Ig-nei într-una din cele 5 clase sau isotipuri: A, D, E, G, M[1]. Partea variabilă a lanțului ușor este codată de 2 segmente genice (V și J), iar partea constantă de 1 genă (C_L). Asamblarea segmentelor genice se realizează cu ajutorul unui mecanism de rearanjare genică, unic limfocitelor, sub acțiunea unor enzime denumite RAG-1 și RAG-2 (*recombination activation gene*). În cursul formării limfocitelor B, celulele încearcă mai întâi să producă lanțurile grele și doar dacă acest proces este încununat de succes, celula va trece la producția de lanțuri ușoare. Dat fiind faptul că rearanjarea genică se realizează la întâmplare, numărul de combinații care pot fi obținute este impresionant. La aceasta se adaugă însă și alte mecanisme, care vor putea conduce la un numar de molecule care ar putea să

[1] Unele clase beneficiază de subclase. Astfel, IgG prezintă 4 subclase, IgG1, IgG2, IgG3 și IgG4, iar IgA două subclase, IgA1 și IgA2, consecință a existenței unor gene Cγ1, Cγ2, Cγ3, Cγ4 și respectiv Cα1, Cα2 distincte.

depăşească numărul antigenelor din natură. O serie de receptori astfel formaţi se vor dovedi însă specifici pentru structuri self, prezente la nivelul organului limfoid primar. Aceste limfocite „autoreactive" vor fi ucise („deletate") prin apoptoză, sau inactivate prin anergizare în cadrul unui proces denumit de „selecţie negativă". Ca urmare, limfocitele care părăsesc organul limfoid primar sunt mature, funcţionale, dar „naive" (nu au luat contact cu antigenul încă)[2]. Aceste limfocite se îndreaptă spre organele limfoide secundare (ganglioni limfatici, splina, MALT – ţesut limfoid asociat mucoaselor), care oferă micromediul ideal pentru desfăşurarea unui RI.

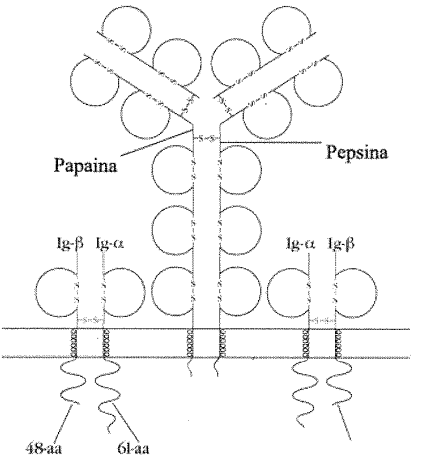


Figura 5. Modelul schematic al moleculei de imunoglobulină (IgG1, molecula prototip).

Lanţurile grele sunt unite prin legături disulfidice inter-lanţ incluse în „regiunea balama". Studiile enzimatice care au condus la acest model au utilizat papaina şi pepsina. Papaina, care taie molecula deasupra legăturilor disulfidice, conduce la obţinerea a două fragmente Fab (Fragment Ag binding – fragmente care leagă antigenul) şi un fragment Fc (fragment cristalizabil). Pepsina, care taie dedesubtul legăturilor disulfidice, conduce la obţinerea unui fragment Fab'_2 şi multiple fragmente pFc.
În forma membranară, moleculele de Ig sunt asociate cu moleculele Igα şi Igβ, care sunt constante şi au rol în transmiterea semnalului. Acest ansamblu molecular formează BCR (adaptat după Kindt TJ, Osborne BA, Goldsby R- Kuby Immunology).

Odată activate, limfocitele B proliferează, apoi se diferenţiază. O cale de diferenţiere va conduce la plasmocite, celule cu talie mare şi citoplasmă abundentă, care nu mai exprimă Ig pe suprafaţă, dar care ajung să secrete „anticorpi" (Ac), molecule cărora le lipseşte porţiunea destinată inserţiei în membrană. Dat fiind faptul că paratopii nu sunt afectaţi, moleculele de Ac reţin capacitatea de legare a Ig-nelor şi vor putea astfel recunoaşte şi lega antigenele, generând complexe antigen-anticorp.

[2] Toate limfocitele B naive exprimă pe suprafaţă IgM şi IgD. Consecutiv activării, expresia IgD se va pierde, iar expresia IgM va putea fi, eventual, înlocuită de expresia unui alt isotip.

Dacă celulele stem limfoide migrează în timus, evoluția acestora va fi complet diferită, ajungându-se la diferențierea celulelor T. Procesele de rearanjare genică, similare celor suferite de limfocitele B, vor conduce la obținerea fie a unui receptor pentru antigen (TCR – T cell receptor) de tip γδ, fie αβ[3] (figura 6).

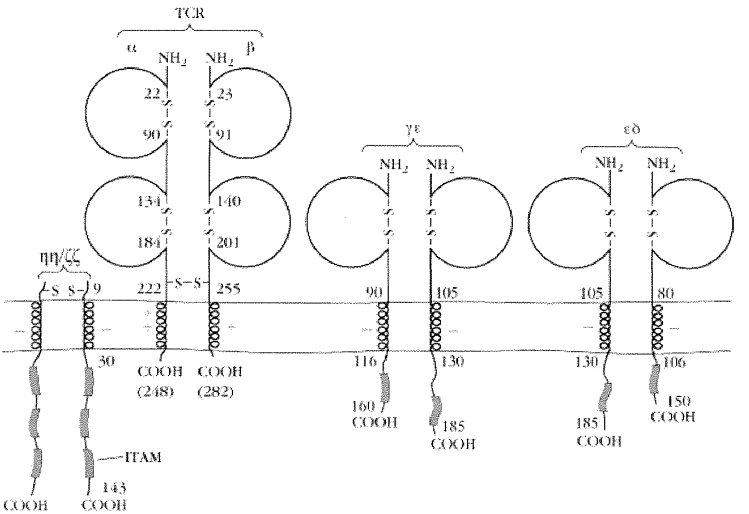


Figura 6. Structura TCR.

TCR este un heterodimer format din lanțurile αβ (TCR2) sau γδ (TCR1), unite prin legătura disulfidică inter-lanț și legături fizice. Acest heterodimer este asociat la nivel transmembranar cu molecula CD3 (formată din lanțurile γ, δ, ε și ή sau ζ), care are rol în transmiterea intracelulară a semnalului (adaptat după Kindt TJ, Osborne BA, Goldsby R- Kuby Immunology).

În paralel cu expresia TCR, celulele T în dezvoltare (timocite) vor ajunge să exprime moleculele co-receptor CD4 și CD8. În acest stadiu, timocitele sunt denumite dublu pozitive și vor suferi un prim proces de selecție (selecție „pozitivă"), care are menirea să elimine prin apoptoză toate timocitele care nu recunosc, sau care leagă cu o forță prea mare, o serie de molecule denumite MHC – Complex Major de Histocompatibilitate.

Aceste molecule, asupra cărora vom reveni, au menirea de a „prezenta" un fragment antigenic limfocitelor T. TCR-ul este foarte diferit funcțional de Ig prin aceea că dacă aceasta din urmă recunoaște exclusiv antigenul, TCR-ul trebuie să recunoască și să lege simultan Ag-ul (non-self) și MHC-ul (self). Altfel spus, TCR-ul nu poate recunoaște Ag-ul decât dacă acesta este prezentat de către molecule MHC self. Fenomenul se numește „restricție MHC" și este o consecință a procesului de selecție pozitivă.

O altă consecință a selecției pozitive este diferențierea în continuare a timocitelor, până atunci dublu pozitive. Dacă TCR-ul acestor celule se leagă la o moleculă

[3] Aproximativ 95% din limfocitele T umane exprimă TCR2 – αβ.

MHC I, atunci molecula co-receptor utilizată este CD8, pe care celula o va păstra, spre deosebire de molecula CD4 care va dispare. În consecință, timocitul se va diferenția într-un limfocit T citotoxic. Dacă însă TCR-ul va recunoaşte şi lega o moleculă MHC II, co-receptorul care va fi utilizat şi păstrat va fi CD4, iar timocitul se va diferenția într-un limfocit T helper.

Procesul de selecție pozitivă va trebui însă urmat de un proces de selecție negativă, care are, ca şi în cazul limfocitelor B, menirea de a elimina limfocitele autoreactive. Limfocitele T care părăsesc timusul sunt deci deja diferențiate în aceste subpopulații[4] şi sunt de asemenea mature, funcționale, dar naive. Odate ajunse în organele limfoide secundare, vor putea fi eventual activate în cadrul unui RI şi vor putea să se diferențieze mai departe în celule efector. În absența activării, limfocitele B şi T circulă permanent în organism, amplificând şansele întâlnirii antigenului. Acest fenomen este cunoscut sub numele de „trafic limfocitar".

20.24. IMUNITATEA UMORALĂ ŞI CELULARĂ

Chiar dacă sunt interdependente şi arareori sunt declanşate în organism RI care să nu includă ambele componente, cele două tipuri de imunitate sunt distincte, având meniri diferite.

20.24.1. Imunitatea umorală

Imunitatea umorală este mediată de limfocitele B care s-au diferențiat în plasmocite şi au secretat anticorpi. Efectorii acestui tip de imunitate sunt reprezentați deci de moleculele de Ac serici care, răspândindu-se în organism, ajung în „umori", incluzând aici lichidele interstițiale. Legarea Ac-ilor la antigene va conduce la formarea de complexe Ag-Ac sau complexe imune (CI), iar aceasta va avea drept urmare activarea sistemului complement (SC) şi a celulelor care exprimă receptori Fc (FcR). Dat fiind faptul că anticorpii nu pot penetra prin membrana celulelor (inclusiv a patogenilor), RI umoral nu este eficient în cazul patogenilor intracelulari.

20.24.2. Imunitatea celulară

Imunitatea mediată celular se referă, în principal, la răspunsul limfocitelor T. Odată activate, limfocitele Th se vor diferenția în alte două subpopulații principale, denumite Th1 şi Th2. Fiecare dintre acestea va secreta factori solubili (citokine) distincți, care exercită acțiuni diverse asupra unor numeroase celule, atât limfoide cât şi non-limfoide. În această manieră, limfocitele Th au posibilitatea să colaboreze cu multiple celule, cărora le impun practic o anumită manieră de

[4] În timus se diferențiază şi o a treia subpopulație de limfocite T, denumite T reglatoare (Treg), caracterizate de fenotipul CD4+, CD25+, FoxP3+.

comportament. Majoritatea citokinele secretate de limfocitele Th1 şi Th2 au efecte antagonice, astfel că cele două tipuri de limfocite se suprimă reciproc.

Activarea limfocitelor Tc depinde în bună măsură tot de limfocitele Th. Spre deosebire de limfocitele Th însă, Tc acționează asupra unei celule cu care ia contact direct şi pe care, în final, o va ucide (celula țintă).

Activarea limfocitelor Th1 va avea ca efect, printre altele, secreția de factori solubili care vor juca un rol decisiv în migrarea şi activarea monocitelor şi macrofagelor. Implicarea acestor celule va necesita o perioadă prelungită de timp şi, din acest motiv, răspunsul inflamator declanşat este denumit, în situații patologice, hipersensibilitate de tip întârziat (DTH – *Delayed Type Hypersensitivity*). Ca urmare şi limfocitele T responsabile pentru declanşarea acestui tip de răspuns sunt denumite T_{DTH}.

20.25. MHC – COMPLEXUL MAJOR DE HISTOCOMPATIBILITATE

Complexul Major de Histocompatibilitate reprezintă un complex de gene, situate la om pe cromosomul 6. Produşii acestor gene sunt molecule cu un rol decisiv în activarea limfocitelor T, dar şi în procesele de respingere sau acceptare a unei grefe. În funcție de specie, MHC poartă diferite denumiri: H-2 (Histocompatibilitate 2) la şoarece, HLA (*Human Leukocyte Antigen*) la om, DLA (Dog *Leukocyte Antigen*) la câine, etc.

Se descriu două seturi majore de gene şi molecule MHC, denumite ca atare MHC I şi MHC II.

Structura MHC I cuprinde un lanț glicoproteic „greu" α, cu o greutate moleculară de aproximativ 43 de kDa şi un lanț „uşor", denumit β2 microglobulină (β2m), cu o greutate moleculară de aproximativ 12 kDa (vezi figura 7).

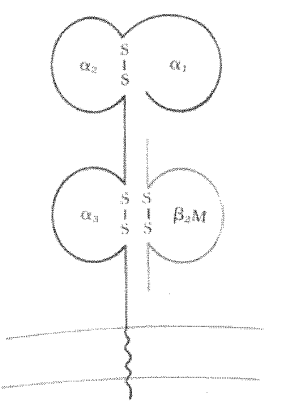


Figura 7. Structura MHC I.

MHC I este un heterodimer format dintr-un lanț „greu" α şi un lanț scurt, constant, denumit β_2 microglobulină. Lanțul α este codat de gene din complexul genic MHC de pe cromosomul 6 uman,

în timp ce β_2 microglobulina este codată de o genă situată pe cromosomul 15. Lanţul α prezinta 3 domenii extracelulare din care domeniile variabile α1 şi α2 formează o structură particulară denumită „cupă". Moleculele MHC I sunt exprimate de imensa majoritate a celulelor nucleate.

Acesta din urmă este totodată un lanţ constant, care se poate regăsi şi în structura altor molecule (MHC I-like) şi este codat de o genă situată pe un alt cromosom. Domeniul α3 este constant, globular, în schimb domeniile α1 şi α2 sunt variabile şi generează împreună o structură denumită „cupă", formată dintr-un planşeu alcătuit din foi β pliate antiparalele şi două margini formate α-helix-uri. Cupa este destinată legării unor peptide, self sau non-self, care vor fi oferite spre prezentare limfocitelor Tc. Moleculele MHC I sunt exprimate pe imensa majoritate a celulelor nucleate din organism, ceea ce face astfel ca majoritatea celulelor organismului să poată deveni, la un moment dat, „ţinte" pentru atacul SI specific, putând fi astfel îndepărtate selectiv.

Moleculele MHC II sunt formate din două lanţuri, α şi β, ambele codate de gene situate în complexul genic MHC (vezi figura 8).

Aceste două glicoproteine, cu greutăţi moleculare de aproximativ 35 şi respectiv 28 kDa, formează cu ajutorul domeniilor α1 şi β1 o cupă similară celei descrise în cazul MHC I, cu ajutorul căreia prezintă peptide limfocitelor Th. Distribuţia celulară a MHC II este mult mai restrânsă, aceste molecule fiind exprimate pe o categorie funcţională de celule denumite celule prezentatoare de antigen (APC – *Ag presenting cells*). Principalele APC („profesionale") sunt reprezentate de macrofage, limfocite B şi de celulele dendritice (DC), celule care sunt totodată capabile să ofere toate cele 3 semnale necesare pentru activarea limfocitelor Th naive[5].

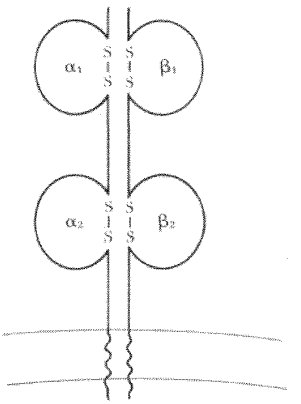


Figura 8. Structura MHC II.

MHC II este un heterodimer format din lanţurile α şi β. Ambele lanţuri sunt codate de gene din complexul genic MHC. Domeniile variabile α1 şi β1 formează împreună o structură similară cupei

[5] O multitudine de alte celule pot fi stimulate de aşa natură încât să exprime MHC II şi să prezinte peptide limfocitelor Th, dar aceste celule nu pot oferi semnalul co-stimulator.

MHC I. Moleculele MHC II sunt exprimate în principal de „celulele prezentatoare de antigen" (APC).

Genele şi moleculele MHC pot fi de asemenea împărțite în „clasice" şi „non-clasice". În cazul MHC I uman, genele şi produşii clasici sunt denumiți cu literele latine A, B şi C (HLA-A, HLA-B, HLA-C), în timp ce în cazul MHC II uman, aceştia sunt denumiți cu literele DP, DQ, DR (vezi figura 9).

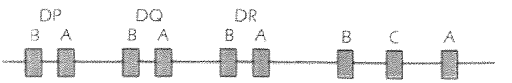


Figura 9. Organizarea genelor HLA.
Genele A, B si C codifică pentru diferite tipuri de lanțuri α ale moleculelor MHC I. Moleculele MHC II sunt codate de 3 perechi de gene (pentru lanțul α şi, respectiv β) denumite DP, DQ şi DR.

O caracteristică foarte specială a genelor MHC este dată de numărul extrem de mare de variante alelice pe care fiecare dintre ele le prezintă. Cum genele MHC sunt dominante, iar exprimarea lor se realizează de o manieră co-dominantă, este mult mai probabil ca un individ să fie heterozigot pentru fiecare dintre acestea, astfel că va exprima simultan pe suprafața celulară atât varianta codată de gena maternă, cât şi varianta codată de gena paternă. Aceasta explică unicitatea fiecărui individ (cu excepția notabilă a gemenilor monozigoți), fiind practic caracterizat de un cod genetic şi molecular distinct.

20.26. ACTIVAREA LIMFOCITELOR

20.26.1. Activarea limfocitelor T

Sistemul utilizat de limfocitele T diferă în mod important de cel utilizat de limfocitele B şi implică, în mod esențial, internalizarea inițială a antigenului de către o altă celulă, procesarea antigenului până la peptide scurte şi prezentarea acestor peptide antigenice de către cupele moleculelor MHC pe suprafața celulelor respective. Astfel, limfocitele T, spre deosebire de limfocitele B, nu recunosc Ag libere, ci fixate la suprafața unui partener celular. În plus, TCR nu recunoaşte structuri tridimensionale, ci liniare. Nu în ultimul rând, TCR trebuie să recunoască simultan Ag-nul (o structură non-self) şi MHC-ul (o structură self).

Antigenele recunoscute de limfocitele Th şi Tc sunt la rândul lor distincte, fiind denumite exogene şi, respectiv endogene.

20.26.1.1. Activarea limfocitelor Th

Antigenele exogene sunt inițial preluate de către APC-uri şi ajung în compartimentul endosomal al celulei. Aici vor suferi un proces de degradare

controlată, denumit „procesare". Ca urmare, antigenele vor fi reduse la peptide scurte, fragmentele destinate cupei MHC II având lungimi de cca. 18 aa. Odată ce cupa este încărcată şi molecula MHC astfel stabilizată, complexul MHC II/peptid este exprimat pe suprafaţa APC şi oferit spre prezentare limfocitelor Th (figura 10).

TCR va trebui să recunoască simultan marginile (α-helix) ale moleculei MHC II şi peptidul antigenic. De asemenea, limfocitul Th va trebui să se fixeze la suprafaţa APC-ului cu ajutorul unui set de molecule de adeziune şi va utiliza molecula co-receptor CD4 pentru a se lega la domeniul β2 al MHC II. În această manieră, limfocitul Th va putea recepţiona primul semnal activator. Al doilea semnal, co-activator, va fi recepţionat prin intermediul moleculei CD28, care se leagă la una dintre moleculele B7-1 sau 2, prezente exclusiv pe suprafaţa APC-urilor profesionale. În absenţa semnalului co-stimulator, limfocitele Th naive devin anergice. Consecinţă a primelor două semnale activatoare, limfocitele Th vor începe să secrete interleukină 2 (IL-2) şi, în mod sincron, să exprime receptorul pentru IL-2, în această manieră recepţionând al treilea semnal de activare (semnal autocrin).

Odată activate, limfocitele vor începe să prolifereze şi apoi să se diferenţieze în celule efector. Evoluţia către un limfocit de tip Th1 sau Th2 depinde de micromediul în care se desfăşoară RI şi mai ales de tipul de APC.

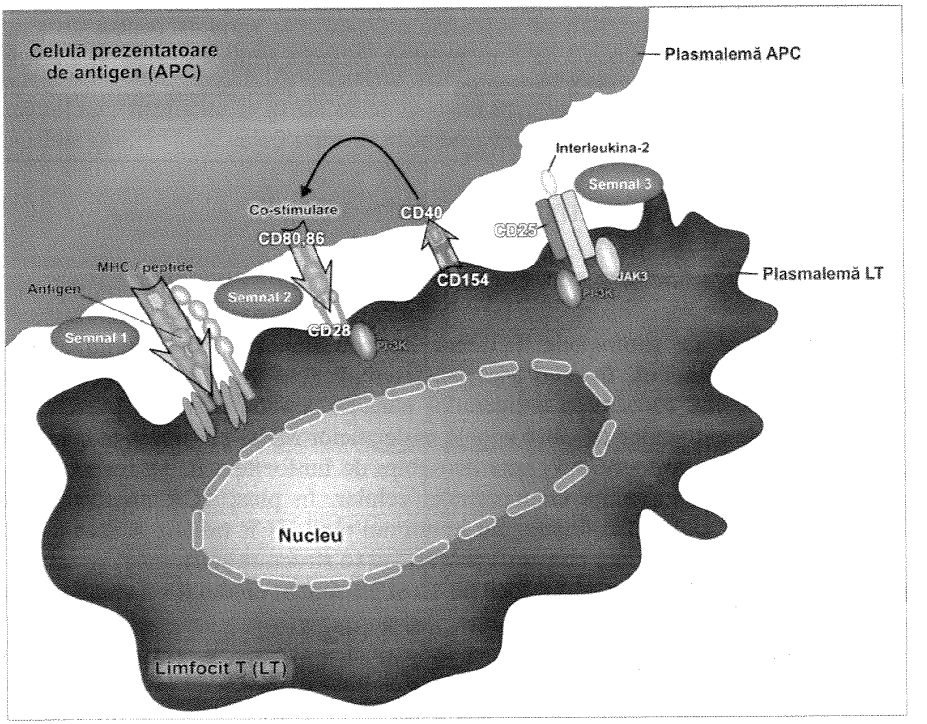


Figura 10. Activarea limfocitelor Th.

Activarea limfocitelor Th naive necesită 3 semnale independente. Semnalul activator fiziologic este generat prin legarea TCR la complexul MHC II/antigen de pe suprafața celulei prezentatoare de antigen. Semnalul co-activator este recepționat prin intermediul moleculei CD28, care se leagă la moleculele B7-1 sau B7-2, prezente exclusiv pe suprafața APC-urilor profesionale. Al treilea semnal este generat autocrin, prin secreția de IL-2 și exprimarea sincronă a IL-2 receptor. Urmare a acestor 3 semnale, limfocitul începe să prolifereze, după care va urma un proces de diferențiere. Recepționarea semnalului 1 în absența semnalui 2 va conduce la anergizarea limfocitului Th naiv.

Semnalizarea intracelulară

Molecula co-receptor CD4 și lanțurile CD3 asociază la partea intracitoplasmatică protein tirozin kinaze (PTK) din familia *src*. Activarea acestora va conduce la fosforilarea aa de tirozina de la nivelul motivelor structurale ITAM (immunreceptor tyrosin based activation motif). Aceasta va conduce la recrutarea unei alte PTK intracitoplasmatice denumită ZAP-70. *src* kinazele vor fosforila ZAP-70 și aceasta se va activa, conducând mai departe, prin intermediul unui set de molecule adaptor, la fosforilarea și activarea fosfolipazei C γ_1 (PLC-γ_1). Această enzimă va scinda un substrat membranar, fosfatidil inositol di-fosfat (PIP_2) în inositol trifosfat (IP_3) și diacil glicerol (DAG). IP_3 va acționa asupra depozitelor de calciu și va determina creșterea concentrației intracitoplasmatice de Ca^{2+}. Prin cuplarea calciului cu calmodulina se ajunge la formarea unui compus care va activa calcineurina. Aceasta este o fosfatază care va defosforila NF-AT (*nuclear factor of activated T cells*) și va permite translocarea acestuia în nucleu, unde va acționa ca factor transcripțional.

În prezența calciului, diacilglicerolul va activa un set de protein kinaze C, care vor determina fosforilarea produsului I-kB, consecința fiind eliberarea factorului NF-kB, care va putea fi ulterior translocat în nucleu, unde va acționa ca factor transcripțional.

Un alt efect al activării enzimei ZAP-70 este catalizarea schimbului GDP (guanozin di-fosfat) – GTP (guanozina tri-fosfat) la nivelul moleculei G mici membranare *ras*. Consecința este reprezentată de activarea cascadei enzimatice a kinazelor MAP (mitogen activated protein), care va conduce la fosforilarea unui factor intranuclear denumit *fos*.

Legarea moleculei co-stimulatoare CD28 va iniția de asemenea o cale de semnalizare, care va implica activarea fosfatidil inositol 3 kinazei (PI-3K), care va avea ca efect generarea de fosfatidil inositol trifosfat (PIP_3) și activarea căii de semnalizare a kinazei JNK (*jun* N terminal kinase) ce va fosforila produsul *jun*. *Jun* fosforilat va forma, împreună cu *fos* fosforilat, compusul AP-1, iar acesta va acționa împreună cu NF-AT și NF-kB activând transcripția genelor unor citokine (în primul rând IL-2) și stabilizând produșii de transcripție (vezi figura 11).

Aceste căi de semnalizare intracelulară sunt țintite de diferite imunosupresoare (vezi figura 12), a căror descriere detaliată este prezentată într-un capitol distinct.

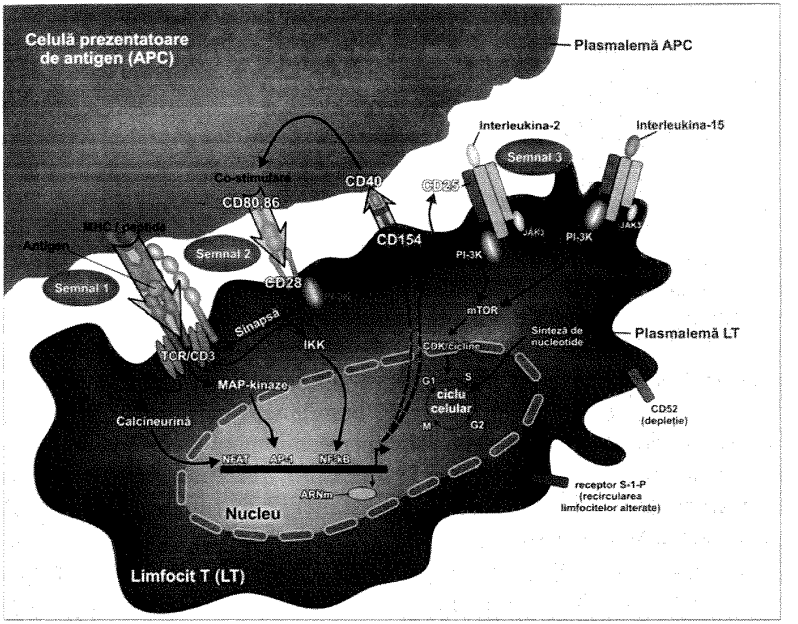


Figura 11. Activarea limfocitelor Th – evenimente intracelulare.

Primele 2 semnale activatoare conduc la generarea factorilor transcripţionali NF-AT, NF-kB şi AP1, responsabili pentru activarea secreţiei de IL-2. Simultan, este exprimat receptorul pentru IL-2 de mare afinitate (format din lanţurile α, β şi γ). IL-15R aparţine aceleiaşi sub-familii de receptori, care are în comun lanţul γ. IL-2 va acţiona ca al 3-lea semnal activator pentru limfocitul Th. Kinazele Jak3, asociate IL-2R, vor fosforila şi activa PI-3 kinaza, care va acţiona asupra mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), proteine conservate de-a lungul evoluţiei. Calea de semnalizare mTOR este reglată de o serie de semnale dintre cele mai diverse: mitogeni, factori de stress, insulină, unii aminoacizi, glucoza. mTOR va acţiona asupra CDK (Cyclin-dependent kinases), care sunt serin/threonin kinaze, a căror activitate depinde de legarea la ciclină (o proteină reglatoare). Consecinţă a acestor 3 semnale activatoare, celula începe să parcurgă etapele ciclului celular şi începe să prolifereze.

20.26.1.2. Activarea limfocitelor Tc

Antigenele endogene sunt denumite ca atare deoarece, odată internalizate, acestea ajung în compartimentul citosolic al celulei respective şi vor urma aceeaşi cale ca şi proteinele proprii ale celulei. Procesarea se realizează cu ajutorul unui organit specializat, denumit proteasom. Celulele confruntate cu un Ag endogen îşi vor transforma proteasomul „menajer" (house-keeping) prin adăugarea unor unităţi catalitice suplimentare (proteasom imun). Rezultatul procesării este reprezentat de peptide de cca. 9 aa, care vor fi transportate cu ajutorul unor proteine de şoc termic la nivelul membranei externe a reticulului endoplasmatic (RE), iar de aici, cu ajutorul moleculelor TAP-1 (transporter associated peptides) şi TAP-2 în interiorul RE. Aici, peptidele endogene vor putea fi încărcate în cupa moleculelor MHC I.

Odată realizat acest proces, complexul MHC I/peptid devine stabil şi va putea fi transportat cu ajutorul aparatului Golgi la nivelul suprafeței celulare, fiind oferit spre recunoaştere limfocitelor Tc (figura 13).

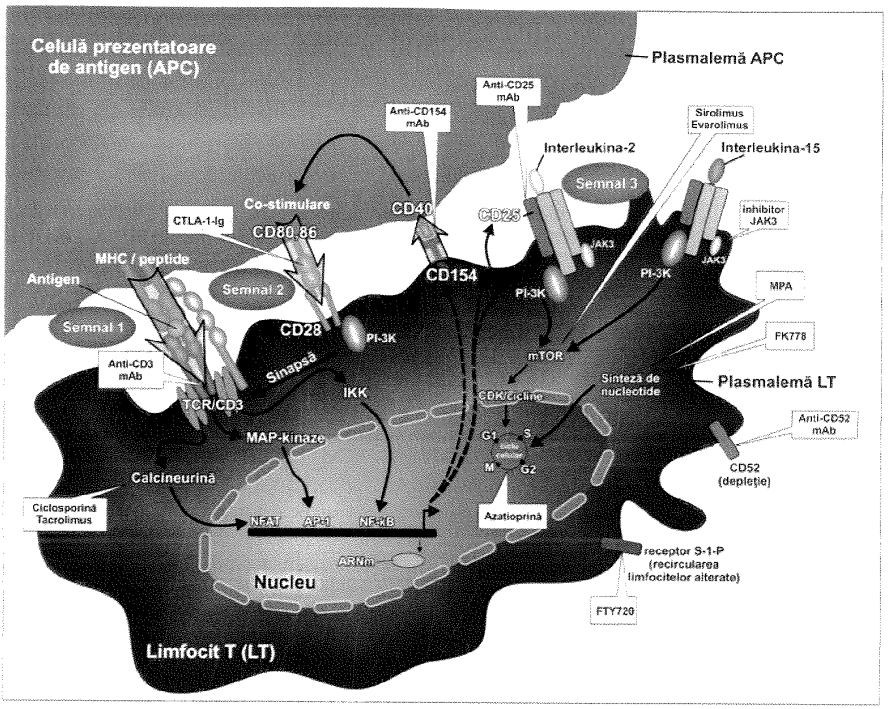


Figura 12. Ţinte de acţiune ale imunosupresoarelor.
Ciclosporina se combină cu ciclofilinele şi inhibă activarea calcineurinei. Tacrolimus-ul (FK506) acționează asupra FK-BP12 (FK binding protein) dar are acelaşi efect de inhibare a calcineurinei. Ca atare, Ciclosporina şi Tacrolimus-ul nu pot fi administrate împreună. Sirolimus-ul (rapamicina) se leagă de asemenea la FK-BP12 dar are o acțiune distinctă, prin inhibarea funcției mTOR. Ca urmare a excesului de FK-BP12 din celule, Sirolimus-ul şi Tacrolimus-ul pot fi asociate

În mod similar limfocitelor Th, TCR-urile limfocitelor Tc vor trebui să recunoască simultan marginile cupei MHC I şi peptidul antigenic. Suplimentar, limfocitul Tc va trebui să se ataşeze la suprafața viitoarei celule țintă prin intermediul unor molecule de adeziune şi va folosi molecula co-receptor CD8 pentru a se lega la domeniul α3 al MHC I. În această manieră, limfocitul Tc va recepționa primul semnal activator. Al doilea semnal activator nu va putea fi recepționat însă decât dacă celula țintă este, din întâmplare, un APC, care să poată oferi moleculele B7-1, B7-2. În plus, cantitatea de IL-2 pe care limfocitele Tc sunt capabile să o sintetizeze pare să nu fie suficientă pentru activare, astfel că aceste limfocite depind în mod esențial de IL-2 furnizată de către limfocitele Th.

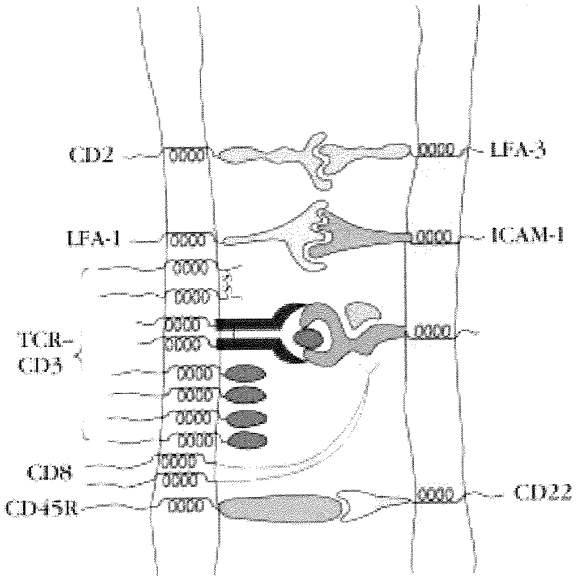


Figura 13. Conjugatul efector-ţintă.
Limfocitul T citotoxic formează împreună cu celula ţintă un aşa numit „conjugat efector-ţintă". Ataşarea celor două celule se realizează atât cu ajutorul receptorului care se leagă la compexul MHC I/antigen, cât şi cu ajutorul moleculelor de adeziune. În această manieră, limfocitul Tc primeşte un prim semnal activator. Absenţa, în majoritatea cazurilor, a moleculelor B-7 de pe suprafaţa celulelor ţintă face ca semnalul co-activator recepţionat prin intermediul CD28 să fie unul inconstant. Ca urmare, activarea limfocitului Tc depinde în mod critic de interleukina 2, pe care o recepţionează, în principal într-o manieră paracrină, de la limfocitele Th (adaptat după Kindt TJ, Osborne BA, Goldsby R- Kuby Immunology).

Recepţionarea tuturor semnalelor activatoare de către limfocitele Tc va conduce la proliferarea acestora şi la diferenţierea lor în celule efector (CTL – cytotoxic T lymphocyte), capabile să ucidă prin apoptoză celula ţintă cu ajutorul perforinelor, granzimelor şi sistemului molecular Fas/Fas ligand.

20.26.2. Activarea limfocitelor B

Limfocitele B sunt destinate recunoaşterii antigenelor în forma lor „nativă", ca urmare a sistemului de interacţiune al Ig, care implică potrivirea tridimensională a paratopului cu o porţiune limitată a Ag-nului, denumită epitop (sistem „lacăt-cheie"). În funcţie de maniera de răspuns a limfocitelor B faţă de antigene, acestea pot fi împărţite în Ag T-independente şi T-dependente, altfel spus, Ag faţă de care limfocitele B vor putea răspunde în mod direct, fără ajutorul limfocitelor Th şi, respectiv, Ag faţă de care se vor putea activa doar cu ajutorul limfocitelor Th. Deşi la prima vedere prima categorie de Ag pare mai avantajoasă, în absenţa cooperării

cu limfocitele Th, limfocitele B nu se vor putea diferenția în limfocite cu memorie și nu vor putea suferi nici fenomenul de comutare de clasă, care să permită schimbarea IgM cu o Ig din clasele G, A sau E.

Majoritatea antigenelor cu care ne confruntăm sunt însă Ag T-dependente. Așa cum am descris mai sus, aceste antigene sunt de tip exogen și vor necesita inițial procesarea și prezentarea de către MHC II limfocitelor Th. Legarea Ig-nei va genera un prim semnal activator pentru limfocitele B, dar al doilea semnal va putea fi oferit de către limfocitele Th doar după ce acestea, la rândul lor, vor fi recepționat primele două semnale activatoare și vor putea exprima, în consecință, molecula CD40L. Legarea acesteia la molecula CD40 de pe suprafața limfocitelor B va furniza cel de-al doilea semnal activator. Odată cu diferențierea limfocitelor Th și declanșarea secreției de citokine, limfocitele B vor putea recepționa al treilea semnal activator, reprezentat de IL-4 (semnal paracrin) (vezi figura 14). Ca urmare, limfocitele B vor începe să prolifereze și să se diferențieze, proces care se desfășoară însă în continuare sub supravegherea limfocitelor Th, făcând posibile astfel obținerea de limfocite B cu memorie și comutarea de clasă.

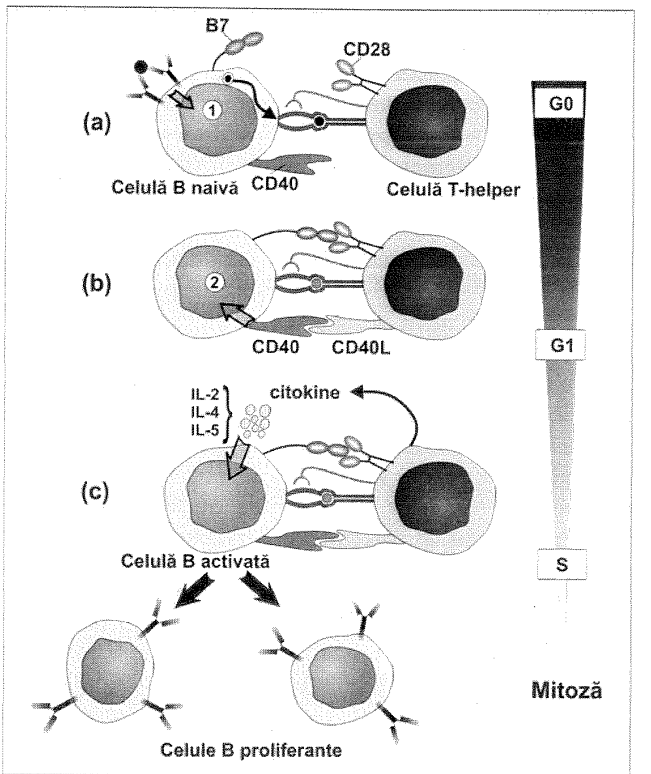


Figura 14. Semnale de activare ale limfocitului B.

Semnalul fiziologic de activare este recepționat odată cu recunoașterea antigenului de către BCR. Semnalul co-activator este furnizat de molecula CD40 de pe suprafața limfocitului B, care se leagă la CD40L, moleculă exprimată de limfocitele Th doar ca o consecință a activării acestora din urmă. Al treilea semnal activator, IL-4, este primit paracrin, de la limfocitele Th care au suferit un proces de diferențiere către tipul Th_2 (adaptat după Kindt TJ, Osborne BA, Goldsby R- Kuby Immunology).

20.27. ANTIGENE MINORE DE HISTOCOMPATIBILITATE

Complexul major de histocompatibilitate este implicat în rejetul rapid al unei grefe incompatibile. În multe cazuri însă, un transplant poate fi respins şi în situația când există o bună potrivire între primitor şi donator, chiar şi în cazul unor frați identici din punct de vedere al MHC. Această situație este explicată ca urmare a incompatibilităților din complexul minor de histocompatibilitate (mHC, denumit la om MiHA).

Există mai multe tipuri de MiHA, care pot apare în următoarele modalități.

- Variația alelică a unor gene „housekeeping" în cadrul unei populații, gene caracterizate în general printr-un polimorfism extrem de scăzut. Aceste mici variații vor putea conduce însă la structuri cu un polimorfism redus, care vor fi totuşi capabile să genereze răspunsuri imune mediate celular moderate.
- Diferența de expresie a unor gene specifice de țesut. Exemplul consacrat în acest caz este dat de diferențele dintre proteinele care sunt exprimate la masculi şi femele ale aceleiaşi specii.

Practic, orice polimorfism genic care va conduce la modificarea peptidelor prezentate în cupele moleculelor MHC poate constitui un exemplu de MiHA.

Primele mHC au fost identificate la şoarece, dintre care unul este chiar lanțul $\beta_2$microglobulină, ca urmare a variației alelice pe care o prezintă gena. Cu siguranță însă că cel mai cunoscut exemplu se referă la antigenele H-Y, codate de gene situate pe CRS Y, antigene capabile să declanşeze răspunsuri imune doar la femele.

În ciuda faptului că sunt cunoscute sute de antigene minore de histocompatibilitate, din fericire, din punct de vedere al ierarhizării imunogenicității, foarte puține MiHA sunt imunodominante şi, ca atare, răspunsurile imune față de aceste molecule implică un număr foarte redus de specificități T (răspuns imun oligoclonal).

20.28. TIPURI DE ALORECUNOAŞTERE

Dacă antigenele minore de histocompatibilitate vor conduce la declanşarea unor răspunsuri imune de joasă intensitate, antigenele majore de histocompatibilitate vor determina producerea unor răspunsuri puternice, principalele responsabile pentru respingerea grefei. În plus, oarecum surprinzător, prezența unor antigene MHC străine va conduce în primul rând la activarea viguroasă a limfocitelor T. Din acest

punct de vedere, sunt descrise două tipuri de răspuns ale limfocitelor T: alorecunoaşterea directă şi indirectă.

20.28.1. Alorecunoaşterea directă

În acest sistem de răspuns, limfocitele T ale primitorului, atât limfocite Tc cât şi limfocite Th, recunosc complexe MHC I/peptid, respectiv MHC II/peptid, prezente pe suprafața celulelor donatorului. Această recunoaştere directă a putut fi confirmată prin studii de cristalografie, studii care au demonstrat chiar posibilitatea legării TCR-ului la molecule MHC straine, cu cupa goală. Alorecunoaşterea directă a MHC-urilor non-self este un eveniment precoce şi declanşează răspunsuri imune mai puternice decât în cazul prezentării normale a unui peptid derivat, de exemplu, dintr-un patogen. Explicația constă în numărul relativ mic de molecule MHC implicate în prezentare în această ultimă situație (şi astfel în numărul relativ mic de clone de limfocite T activate), în comparație cu numărul extrem de mare de limfocite T activate ca răspuns față de celule alogenice. Ca urmare, rejetul acut care apare ca urmare a unui astfel de răspuns este expresia unui reacții imune deosebit de violente.

20.28.2. Alorecunoaşterea indirectă

Răspunsul imun se datorează în acest caz limfocitelor T care recunosc peptide derivate din proteine provenind de la donator, dar care sunt prezentate de către molecule MHC II ale primitorului, într-un sistem mult mai apropiat de cel al unui răspuns imun uzual, față de antigene non-self. Sursa cea mai importantă de peptide străine este reprezentată de celule ale grefei care sunt distruse şi mor, astfel încât proteinele rezultate sunt preluate de către APC-urile gazdei. Multe dintre peptidele care vor ajunge astfel să fie prezentate provin însă din proteine monomorfe, pe care le posedă în comun organismele diferite aparținând aceleiaşi specii. Ca urmare, complexul MHC/peptid care rezultă va fi perceput de către sistemul imun al gazdei ca fiind self. Chiar daca o astfel de situație nu reprezintă regula, aceasta înseamnă că numărul de limfocite T care vor ajunge să poată fi activate în acest sistem este semnificativ mai mic decât în cazul alorecunoaşterii directe.
Dată fiind prezentarea de către moleculele MHC II, limfocitele activate vor fi de tip T helper. Odată ajunse în stadiul de efector, limfocitele CD4+ vor putea conduce la activarea limfocitelor B şi T citotoxice, dar vor putea exercita şi un efect citotoxic direct asupra grefei prin intermediul ansamblului de citokine secretate.

Alorecunoaşterea indirectă necesită o perioadă de timp aferentă procesului de procesare şi prezentare şi ca atare este responsabilă pentru evenimentele tardive din rejet.

IV.B. EVALUAREA PRE-TRANSPLANT

20.29. EVALUAREA PRE-TRANSPLANT

Evaluarea pre-transplant include o evaluare completă medicală şi o analiză a problemelor ce ar putea surveni post transplant. Accentul se pune pe identificarea patologiei coexistente cardiovasculare, genito-urinare şi digestive. Se evaluează de asemeni rezerva funcţională pulmonară şi sursele potenţiale de infecţie. Evaluarea de laborator include teste de rutină hematologice, funcţia hepatică (pentru a evalua metabolismul ciclosporinei) şi statusul viral complet. Evaluarea pretransplant este redată în tabelul 1.

20.29.1. Evaluarea cardiovasculară

Afectarea cardiovasculară reprezintă atât la dializaţi cât şi la transplantaţi principala cauză de morbiditate şi de mortalitate.

20.29.1.1. Cardiopatia ischemică – prezenţa unor elemente anamnestice sau EKG sugestive pentru afectarea coronariană a primitorului impune efectuarea unui test de efort maximal şi a unei coronaroangiografii. La pacientul diabetic, având în vedere posibilitatea ridicată a unei cardiopatii ischemice silenţioase, se va efectua obligatoriu coronarografia, chiar şi în absenţa elementelor de suspiciune. La pacientul non-diabetic, în absenţa elementelor de suspiciune, se indică coronarografia doar atunci când se evidenţiază prezenţa unor factori de risc cumulaţi: fumat + HTA + dislipidemie + istoric familial de ischemie miocardică. Diagnosticul pozitiv de obstrucţie coronariană impune rezolvarea prin bypass aorto-coronarian. Infarctul de miocard impune reanalizarea cazului după 6 luni.

20.29.1.2. Insuficienţa cardiacă – impune măsuri de eficientizare a dializei (reducerea prin ultrafiltrare a greutăţii ideale, corecţia anemiei, a HTA, a anomaliilor echilibrului fosfocalcic), iniţierea terapiei cu IECA + carvedilol +/- spironolactonă şi reevaluare lunară.

20.29.2. Evaluarea tractului digestiv

Tratamentul cu prednison post-transplant impune efectuarea unei endoscopii pentru precizarea integrităţii mucoasei digestive superioare. Prezenţa litiazei veziculare impune colecistectomia pentru prevenirea sepsisului cu punct de plecare biliar. Diverticulii colonici trebuie evaluaţi cu rigurozitate prin irigoscopie şi colonoscopie, având în vedere riscul crescut de malignitate post-transplant.

20.29.3. Evaluarea genito-urinară

Se va preciza, pe lângă etiologia bolii renale, și istoricul infecțiilor urinare repetitive (inclusiv uroculturile anterioare). La pacienții cu suspiciune de reflux se vor efectua cistoureterograma, cistoscopia și studii urodinamice. Prezența vezicii neurologice sau a anomaliilor (obstructive) de tract urinar impune rezolvarea acestora chirurgicală, pretransplant.

20.29.4. Screeningul viral

20.29.4.1. Hepatita B – sunt excluse cazurile cu hepatită (cronică) active – de ex. transaminaze > 2x limita superioară a normalului. La pacienții cu HBs+ se va efectua biopsia hepatică și se va iniția tratamentul cu lamivudină pre-transplant. Decizia de transplant se va lua individualizat după explicarea riscului (mai crescut) de ciroza hepatică. Supraviețuirea grefei și a pacientului nu sunt semnificativ diferite la pacienții AgHBs+ vs AgHB-.

20.29.4.2. Hepatita C – Decizia de transplant se va lua individualizat după explicarea riscului (mai crescut) de ciroză hepatică și după efectuarea viremiei serice.

20.29.4.3. HIV – screeningul se va face prin testul ELISA, dar reacțiile pozitive trebuie confirmate prin metode cu o specificitate mai crescută (WESTERN Blot sau PCR).

20.29.5. Etica prelevării de la donatorul viu / cadaveric

Este esențial ca practica medicală sa fie în concordanță cu Protocolul Adițional al Convenției Drepturilor Omului și Biomedicinei privind Transplantul de Organe și Țesuturi de Origine Umană.

Orice intervenție în domeniul transplantului de organe și țesuturi trebuie efectuată în acord cu standardele și obligațiile profesionale în vigoare.

Consimțământul informat trebuie obținut de la toți primitorii și/sau reprezentanții lor legali. Acesta trebuie să documenteze riscurile relevante luând în considerare circumstanțele individuale. Un pacient poate accepta riscul primirii grefei de la un donator infectat cu hepatită de exemplu, dacă are de ales între infecție cu acel virus sau deces. Organele, țesuturile și celulele care au un risc specific nu trebuie excluse de la început, ci trebuie oferite persoanelor care ar putea beneficia de ele. Transplantul de la un donator cu risc mare la un primitor cu o condiție neamenințătoare de viață nu este justificat.

20.30. PRIMITORUL

20.30.1. Lista de aşteptare – criterii de includere

Fiecare centru de transplant are propriile criterii obiective de introducere a unui pacient pe lista de aşteptare. Există o discordanţă în creştere între numărul grefelor disponibile şi pacienţii de pe lista de aşteptare. Candidaţii cu consimţământul informat trebuie ordonaţi pe listele de aşteptare în funcţie de criteriile de urgenţă medicală şi de legislaţia locală şi/sau naţională. Ca urmare a timpului scurt în care anumite organe pot fi menţinute în bune condiţii pentru transplant, trebuie să existe un sistem care să asigure alocarea acestora către cele mai adecvate centre la care transplantarea este justificabilă. Lista de aşteptare poate fi locală, regională, naţională sau internaţională.

Pacienţii nu trebuie să fie pe mai mult de o listă de aşteptare pentru acelaşi tip de grefă.

Lista de aşteptare trebuie să fie organ-specifică şi, unde este relevant, ţesut sau celulă specifică. În funcţie de situaţia locală, anumite grupuri de pacienţi pot avea prioritate: copiii, primitorii multi-organ sau pacienţii în stare critică. În general, primitorii de organe de la un donator viu trebuie să îndeplinească aceleaşi criterii pentru a putea fi trecuţi pe aceeaşi listă de aşteptare ca şi primitorii de la donatori cadaverici.

În perioada de aşteptare pacienţii trebuie reevaluaţi periodic. Modificarea stării pacientului poate duce la decalarea poziţiei de pe lista de aşteptare.

20.30.2. Evaluarea primitorului

Transplantul de organe, celule şi anumite ţesuturi necesită colaborare multidisciplinară. Procesul de evaluare este dependent în cea mai mare măsură de tipul primitorului, de tipul transplantului ce urmează a fi efectuat, de gradul urgenţei şi de disponibilitatea donatorilor optimi. Evaluarea pacienţilor pentru transplant trebuie să urmeze standarde prestabilite pentru fiecare tip de organ, ţesut sau celulă şi trebuie să fie eficientă din punct de vedere al timpului şi costurilor. Evaluarea pre-transplant trebuie să includă examen clinic complet şi investigaţii suplimentare când sunt necesare.

În cazuri selecţionate, primitorii trebuie investigaţi suplimentar pentru a identifica eventualele comorbidităţi şi pentru a evalua factorii de risc adiţionali, istoricul de călătorii şi statusul vaccinal. Evaluarea trebuie să includă teste microbiologice şi screening-uri specifice şi se va realiza după obţinerea consimţământului informat al primitorului (vezi tabelul 6).

Testele recomandate pentru potenţialii primitori depind de tipul de transplant.

În general, în prezent, lista contraindicaţiilor pentru transplantul renal s-a redus considerabil (vezi tabelul 7).

Tabelul 6. Protocol evaluare primitor pretransplant.

Evaluarea pacienților pretransplant
1. anamneză și examen fizic complet
2. evaluare socială și psihiatrică
3. evaluarea etiologiei BCR și a funcției renale reziduale
4. evaluare dentară
5. examene de laborator:
a. hemoleucograma
b. biochimie completă
c. analize urinare și urocultură
d. virusurile HBV, HCV, CMV
e. tipare HLA
6. Radiografie toracică, EKG
7. Investigații speciale
a. Ecografie abdominală
b. Endoscopie tract digestiv
c. Ecocardiografie
d. Proba de efort
e. Cistoureterografie
8. Consulturi opționale
a. Evaluare ginecologică / mamografie
b. Coronaro / angiografie
c. Cistoscopie / alte studii urodinamice

Tabelul 7. Contraindicațiile transplantului renal.

Absolute	**Relative**	**Patologie primitor ce determină un risc înalt de deces / pierdere grefă**
Infecție activă	Boala renală cu risc înalt de recurență	Insuficiența cardiacă
Cancer	Anomalii urologice	Diabet
Patologie vasculară extinsă	Afecțiuni sistemice (ex: LES) active	Vârstnici
Anomalii coagulare persistente	Afecțiune psihiatrică majoră	
Risc perioperativ major	Alcoolism cronic, drogați	
Refuzul primitorului	Non-complianță dovedită	

20.31. DONATORUL

Donatorii vii de organe, ţesuturi şi celule vor fi supuşi atât testării pentru stabilirea compatibilităţii, cât şi procedurii de prelevare a acestora. Complicaţiile pot include probleme medicale, chirurgicale, sociale, financiare sau psihologice, sau în cel mai rău caz pot afecta grav donatorul, putând merge până la deces. Deoarece donatorii sunt voluntari şi sănătoşi, trebuie luate toate măsurile pentru a minimaliza riscurile acestora. Donatorul trebuie să fie informat corect despre potenţialele riscuri. În cele mai multe cazuri nu există nici un risc adiţional pentru donator.

20.31.1. Selecţia şi evaluarea donatorului

Pentru a maximiza beneficiile şi a minimiza riscurile transplantului, compatibilitatea donatorilor de organe, ţesuturi şi celule trebuie să se bazeze pe calitate şi siguranţă. Organele recoltate trebuie prelevate şi păstrate un interval optim de timp pentru a-şi menţine proprietăţile biologice. Intervalul de timp trebuie să fie compatibil cu perioada necesară efectuării investigaţiilor necesare pentru asigurarea calităţii şi siguranţei materialelor prelevate. Aceste activităţi trebuie să fie efectuate conform unui program de asigurare a calităţii, care să includă evaluarea gradului de risc.

Sursa de organe, ţesuturi şi celule este reprezentată de donatori vii şi cadaverici. Criteriile de selecţie pot varia în funcţie de aceştia, deşi există câteva aspecte comune. Din acest motiv procedurile de selecţie vor fi descrise separat.

20.31.2. Donatorii vii

Donatorul viu este persoana care donează voluntar organe, ţesuturi sau celule ce urmează a fi transplantate. Prelevarea de organe de la un donator viu trebuie efectuată doar în folosul unui primitor cu care acesta are relaţii apropiate, aşa cum sunt definite prin lege sau cu aprobarea unui organism independent.

Donatorii vii reprezintă sursa majoră de organe în unele ţări printre care şi România. Efectuarea transplantului de la donatori vii este în creştere rapidă. În multe ţări, peste 50% din rinichii transplantaţi provin de la donatori vii. În cazul donatorilor vii, procedurile trebuie să fie efectuate în unităţi cu dotări corespunzătoare şi personal medical experimentat. Toţi donatorii vii trebuie să fie înregistraţi şi urmăriţi pe tot parcursul vieţii (Conferinţa pentru Siguranţa şi Calitatea Donării şi Transplantării de Organe în Uniunea Europeană, Veneţia, 17-18 Septembrie 2003).

Receptorii care primesc un rinichi de la un donator viu au avantaje importante în supravieţuirea grefei comparativ cu rinichii de la cadavru; de asemenea, acest tip de donare permite efectuarea transplantului preemptiv (transplantul înaintea dializei), modalitate de transplantare cu cele mai bune rezultate pe termen lung. În acest caz, donatorii sunt rude de gradul întâi, sau persoane neînrudite, dar cu legături emoţionale profunde şi de lungă durată cu primitorul. Progresele medicaţiei

imunosupresoare asigură la momentul actual o supraviețuire excelentă a grefei renale indiferent de numărul de compatibilități în sistemul HLA. Riscurile principale ale donatorului sunt cele psihologice, cele legate de intervenția chirurgicală sau de alte investigații anterioare donării. Înaintea prelevării organelor, țesuturilor sau celulelor se vor efectua investigații medicale complete pentru evaluarea stării de sănătate a donatorului și a compatibilității. Acestea pot include proceduri invazive, care supun donatorul la un potențial risc adițional, ca în cazul arteriografiei. Investigațiile trebuie să includă teste pentru decelarea infecțiilor virale sau a altor afecțiuni, care pot trece nedetectate și pot influența sănătatea donatorului sau pot fi transmise primitorului.

Conform regulilor naționale, consimțământul informat scris trebuie obținut de la toți donatorii vii înaintea efectuării oricărei proceduri diagnostice.

Consimțământul informat sau consimțământul dat anterior unei organizații oficiale este de asemenea necesar pentru utilizarea materialelor donate în scopuri precise.

Dacă donatorul este minor, vor trebui consiliați atât donatorii cât și părinții sau reprezentanții legali ai acestuia.

20.31.2.1. Evaluarea donatorului viu

Evaluarea stării de sănătate și cea psihosocială a tuturor tipurilor de donatori trebuie să fie efectuată de personal calificat, dar neimplicat în îngrijirea potențialului primitor.

Rezultatele testelor de evaluare a donatorilor trebuie să fie complet documentate de către centrul de selecție al donatorilor și raportate în scris centrului de transplant, pentru a fi interpretate de medicul care efectuează transplantul. Criteriile minime pentru evaluarea donatorilor vii sunt aceleași ca pentru donatorii cadaverici. Totuși, pentru evaluarea potențialului donator, pot fi necesare investigații invazive înainte de donare.

Evaluarea trebuie să includă:

- Istoric medical, comportamental și de călătorii, cu informații adiționale obținute de la medicul de familie;
- Examinarea medicală și teste care să stabilească starea de sănătate, compatibilitatea pentru donare și evaluarea riscului bolilor transmisibile;
- Talia donatorului și grupa sanguină, tipul de țesut și alte compatibilități relevante între donator și primitor;
- Sarcina: trebuie luate toate măsurile pentru a evita riscurile pentru produsul de concepție la femeile însărcinate. Aceasta poate duce la o întârziere temporară a donării.

a) Evaluarea inițială

- anamneză și examen fizic;
- măsurarea TA;
- *screening* de laborator incluzând obligatoriu: hemoleucograma, numărul de

trombocite, timpul de protrombină, timpul de tromboplastină parţial activată, uree, creatinină, acid uric, sodiu, potasiu, bicarbonaţi, glicemie, proteine totale, enzime hepatice, lipidogramă;
- radiografie pulmonară, opţional teste de funcţie pulmonară;
- EKG, opţional ecografie cardiacă (obligatorie la donatorii > 50 ani, la cei cu HTA uşoară sau la marii fumători);
- determinarea compatibilităţii în sistem AB0. Antigenele de tip Rh nu sunt exprimate pe suprafaţa rinichiului şi nu sunt implicate în reacţiile de rejet; deci *matching*-ul în acest sistem nu este relevant pentru transplantul renal.

b) Evaluarea renală
- examen sumar de urină, sediment, urocultură, urina/24 de ore (Cl creatinină, proteinurie), microalbuminurie, ecografie abdominală;
- arteriografie renală sau angio-CT, angio-RM;
- urografie intravenoasă;

c) Teste adiţionale
- evaluare microbiologică: IDR-PPD, serologia luesului, teste virusologice: VHB, VHC, CMV, HIV, virus Epstein-Barr, virus herpes simplex, zoster, toxoplasma;
- examen ginecologic, al sânului, ex. Babeş-Papanicolau;
- examinarea prostatei > 45 de ani, PSA la bărbaţii > 50 ani;
- test de toleranţă la glucoză (la cei cu istoric familial de DZ);
- *crossmatch;*
- determinarea gradului de *matching* HLA.

20.31.3. Donatorii cadaverici

Sunt consideraţi potenţiali donatori persoanele decedate, care şi-au dat acordul sau consimţământul informat pentru donarea de organe în timpul vieţii, sau consimţământul informat al familiilor acestora conform legislaţiei ţării respective.

Donatorii cadaverici se împart în două categorii: *heart-beating* şi *non-heart-beating*. Organele sunt prelevate în special de la donatori *heart-beating* în timp ce ţesuturile de la ambele categorii de donatori. În unele ţări este permisă şi prelevarea de organe de la donatori *non-heart-beating*.

- Donatori *heart-beating*

Constatarea decesului la pacienţii *heart-beating* trebuie să respecte normele legale. Aceştia sunt consideraţi a fi în "moarte cerebrală" conform legii şi normelor de practică medicală. Pentru a stabili diagnosticul de moarte cerebrală trebuie efectuate investigaţiile recomandate de protocoalele în vigoare.

- Donatori *non-heart-beating* (DNHB)

În câteva state membre este restricţionată prelevarea de organe de la DNHB. În ţările în care este permisă această procedură, constatarea decesului şi modalitatea

obținerii consimțământului trebuie atent definite. DNHB sunt personane în stop cardiorespirator ireversibil.

Vârsta nu este un criteriu major de selecție al pacienților, fiind acceptați donatori cu vârste între 3-65 ani. Trebuie excluse riguros prezența unei posibile boli renale la donator sau infecții virale (inclusiv HIV) sau bacteriene active din cauza riscului de transmitere a acestora odată cu grefonul renal. Recoltarea rinichilor face parte, cel mai frecvent, dintr-un proces complex de recoltare a mai multor organe și țesuturi. Cea mai agreată tehnică utilizează recoltarea în bloc a ambilor rinichi împreună cu un segment din vena cavă inferioară și unul de aortă.

20.31.3.1. Criterii generale de excludere a donatorilor

În prezent există câteva criterii absolute de excludere pentru donarea de organe și țesuturi. Cazurile particulare necesită evaluarea compatibilității cu anumiți donatori (cu infecții specifice și malignități *in situ*), în conformitate cu legile naționale.

Criterii generale de excludere sunt următoarele:

- HIV, boala sau seropozitivitate;
- Neoplazii active maligne cu orice localizare, cu excepția anumitor tumori cerebrale primare fără metastaze, carcinomului bazocelular și cancerului de col uterin *in situ* și standardizarea screening-ului donatorilor de organ pentru prevenția transmiterii bolilor neoplazice, Consiliul Europei, 1997);
- Infecții severe sistemice netratate sau de cauză neprecizată;
- Riscul infecțiilor prionice: donatorul care a primit tratament cu derivați hormonali din glanda pituitară umană (hormoni de creștere etc.), istoric familial de boală Creutzfeldt-Jakob sau orice altă encefalopatie spongiformă transmisibilă, sau donatori care au primit transplant de dura mater, cornee sau scleră. *Hepatite virale*: în funcție de regulile naționale, organele prelevate de la donatori cu Ag HBs pozitiv pot fi utilizate pentru primitorii cu Ag HBs pozitiv și organele de la donatorii HCV pozitivi pot fi utilizate la primitorii HCV pozitivi. Cu toate acestea, un donator care este HBs negativ dar are anticorpi anti HBc pozitivi este acceptat ca donator dacă prezintă anticorpi anti HBs.

IV.C. TERAPIA IMUNOSUPRESOARE

20.32. Transplantul renal nu ar fi fost posibil încă de la începuturile sale fără sprijinul esențial oferit de medicația imunosupresoare. În imunosupresia posttransplant sunt recunoscute 3 faze:

- tratamentul de inducție antirejet
- tratamentul de întreținere antirejet
- tratamentul episoadelor dovedite de rejet

20.32.1. Inducţia

În perioada imediat posttransplant se administrează o cură de agenți antilimfocitari pentru inducția toleranței imune. Utilizarea acestora a permis reducerea incidenței rejetului acut precoce, şi s-au dovedit utili la pacienții hipersensibilizați. Medicația imunosupresoare utilizată în inducție este prezentată în tabelul 8.

Tabelul 8. Tratamentul de inducţie antirejet.

Medicament	Doză	Observații
OKT 3	5-10 mg/zi, timp de 7-10 zile	Anticorp monoclonal anti-CD-3 Opsonizarea limfocitelor Necesită monitorizarea limfocitelor CD-3, a nivelului de OKT3 Eficiență maximă la primitorii cu risc crescut de rejet
Anticorpi antilimfocitari policlonali		
• ATGAM	10-20 mg/kg/zi, IV	Efecte adverse: leucopenie, trombopenie,
• Thymoglobulin	1.5mg/kg/zi, IV Administrare 7-14 zile	febră, artralgii, boala serului. Necesită monitorizarea limfocitelor CD-2
Anticorpi antireceptor de IL2 (CD 25)		
Basiliximab (SIMULECT)	20 mg/zi în zilele 1 şi 4 posttransplant	Eficicență antirejet similară cu a celorlalți anticorpi Profil de siguranță bun Lipsa de reacții adverse majore
Daclizumab (ZENAPAX)	1 mg/kg/doză, 5 doze la interval de 14 zile	

20.32.2. Terapia de menţinere

Clasificarea şi modul de acțiune al drogurilor imunosupresoare utilizate curent în tratamentul cronic al transplantului renal sunt redate în tabelul 9.

20.32.2.1. Glucocorticosteroizii

Au reprezentat, istoric, prima medicație imunosupresoare utilizată în transplantul renal. Efectele lor sunt difuze, la nivelul întregului organism, dată fiind prezența ubicvitară a receptorilor citoplasmatici pentru cortizol.

Efectele lor pot fi împărțite în două categorii:

- *efecte specifice* pe macrofage şi limfocite T: blochează eliberarea de citokine din aceste celule, precum şi expresia receptorilor pentru aceste citokine. În plus inhibă expresia IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNFα şi a IFNγ. În acest fel, toate etapele de activare a limfocitului T sunt inhibate;
- *efecte non-specifice imunosupresoare:* limfopenie prin redistribuția lor din

compartimentul vascular în țesutul limfoid, inhibă migrarea monocitelor la locul inflamației.

Tabelul 9. Clasificarea drogurilor imunosupresoare funcție de mecanismele de acțiune.

Mecanism de acțiune	Medicament
Inhibarea producției de IL2	Ciclosporina A
	Tacrolimus
Inhibarea acțiunii IL2	Sirolimus
	Blocanți de receptori ai IL2 (Daclizu-mab Basiliximab)
Inhibitori ai sintezei de purine	Azatioprina
	Metotrexat
	Micofenolat mofetil
	Mizoribine (bredinin)
Inhibitori ai sintezei de pirimidine	Brequinar sodium
	Leflunomide
Inhibitori ai sintezei de purine și pirimidine	Ciclofosfamidă
Opsonizarea limfocitelor	Anticorpi monoclonali anti-CD-3 (OKT3)
	Anticorpi policlonali
Mecanism neelucidat	Corticosteroizi
	15-Deoxyspergualin

Efectele adverse: implică multiple organe şi sisteme şi sunt bine cunoscute. Ca urmare a gravității acestora se încearcă reducerea la minim a dozelor sau chiar scoaterea Prednisonului din regimurile imunosopresoare. Studiile au demonstrat efecte benefice asupra tuturor efectelor adverse metabolice. De asemenea, datele Collaborative Transplant Study Registry au sugerat o supraviețuire mai mare a grefei la pacienții la care s-a retras tratamentul cu Prednison. Totuşi, aceste date retrospective nu au fost confirmate şi de studiile clinice. Retragerea precoce a corticoizilor (în primele 4 luni posttransplant) s-a asociat cu o creştere semnificativă a incidenței episoadelor de rejet acut. Retragerea la peste un an de la transplant s-a dovedit a avea efecte metabolice favorabile, cu o creştere a valorilor retenției azotate cu 10%, stabilă la 3 ani după îndepărtarea steroizilor.

20.32.2.2. Inhibitorii de calcineurină (ICN)

Este denumirea generică sub care se grupează ciclosporina A (CsA) şi tacrolimusul (TAC), molecule distincte dar cu mecanisme de acțiune similare. Similaritatea se extinde şi la efectele clinice şi la efectele secundare.

Mecanism de acțiune: efectul lor imunosupresor se manifestă la nivel intracelular, unde se leagă de proteine citoplasmatice specifice şi ulterior de calcineurină. Prin inhibarea calcineurinei este inhibată exprimarea unor gene responsabile de sinteza de citokine activatoare ale limfocitului T. În plus, ICN determină exprimarea TGFβ,

citokină responsabilă de inhibarea expresiei IL2 şi apariţia fibrozei interstiţiale renale.

Formulări:

Ciclosporina A: se găseşte sub două formulări:

- Emulsie uleioasă (Sandimun®) a cărei absorbţie este dependentă de secreţia biliară şi este afectată în gastropareza diabetică, diaree, derivaţii biliare, colestază, malabsorbţie.
- Microemulsie (Neoral®) care are o absorbţie gastrointestinală şi o biodisponibilitate mai mari. Biodisponibilitatea CsA creşte în timp ca urmare a ameliorării absorbtiei în tractul digestiv uremic anterior.

Tacrolimus (Prograf®): este disponibil în formă intravenoasă sau tablete. Absorbţia intestinală este independentă de săruri biliare şi mai constantă comparativ cu a CsA. Tacrolimusul accelerează tranzitul intestinal, proprietate care poate fi utilă la primitorii cu tulburări de motilitate gastrică.

Distribuţie şi metabolism:

În sânge, CsA se leagă în proporţie de 30% de lipoproteine plasmatice şi, prin legarea de receptorul pentru lipoproteine, pot fi responsabile de dislipidemia asociată. Restul de 70% se leagă de eritrocite. Tacrolimusul are afinitate crescută pentru elementele figurate şi proteine. Metabolizarea se produce în special prin sistemul enzimatic al citocromului P450 IIIA, care este situat la nivelul tractului gastrointestinal unde are loc primul pasaj al drogului şi la nivel hepatic. Eliminarea se realizează majoritar prin bilă, cu excreţie renală minimă şi de aceea nu impune ajustarea dozelor în cazul apariţiei disfuncţiei renale.

Efecte adverse:

Nefrotoxicitatea este cel mai important efect advers. Există mai multe forme de manifestare a nefrotoxicităţii la CsA. Alte efecte adverse sunt gastrointestinale, neurologice, dismetabolice.

20.32.2.3. Inhibitori ai sintezei de purine

Micofenolatul de mofetil: Este un produs de fermentaţie a unor specii de *Penicillium*, iar compusul activ este acidul micofenolic. Mecanismul de acţiune este reprezentat de inhibarea sintezei de novo a purinelor, exercitând un efect selectiv asupra limfocitelor. Medicamentul nu este metabolizat pe calea citocromului P450 şi nu interferă cu CsA. Este disponibil sub formă de capsule de 250 şi 500 mg, doza standard fiind de 2 g/zi.

Efectele adverse cele mai frecvente: intoleranţă digestivă, diaree, pancitopenie, infecţii oportuniste.

Rapamicina - Sirolimusul: rapamicina este un macrolid cu structură similară tacrolimusului dar cu mecanism de acţiune complet diferit. Rapamicina se leagă de proteina de legare a Tacrolimusului, dar ţinta acestui complex este proteina TOR (target of rapamycin) care are ca efect inhibarea ciclului celular la trecerea din faza G1 în faza S. Doza de rapamicină este de 2-5 mg/zi, nivele serice acceptabile fiind 5-15 ng/dl. Datorită metabolizării prin acelaşi sistem enzimatic, interferă cu CsA: administrarea concomitentă a celor două medicamente creşte concentraţia serică a

rapamicinei. Ca urmare, se recomandă administrarea rapamicinei la minimum 4 ore distanță de cea a CsA si reducerea / stoparea CyA.

Efectele adverse cele mai frecvente: dislipidemie severă; accentuarea proteinuriei; microangiopatie trombotică; pancitopenie.

Belatacept - este un antagonist al liganzilor CD80 şi CD 86, care sunt implicați în activarea CD28. Acționează la nivelul semnalului 2 (vezi subcapitolul *„Imunologia transplantului"*) de activare a limfocitelor T prin intermediul CD28. Studiul Benefit a aratat o supraviețuire mai bună a grefei renale la 2 ani, belatacept versus ciclosporină.

Bortezomib (Velcade®) este un inhibitor al sintezei proteosomilor, utilizat până în prezent în tratamentul mielomului multiplu şi al altor proliferări clonale ale celulelor B. Recent s-a demostrat eficacitatea acestui drog în terapia rejetului acut mediat prin celulele T, la pacienții cu transplant renal. Totuşi, având în vedere loturile reduse de pacienți utilizate în studiile actuale, sunt necesare studii suplimentare pentru elucidarea eficacității acestui medicament la pacienții transplantați renal.

IV.D. COMPLICAŢIILE TRANSPLANTULUI

Posttransplant renal pot apărea multiple complicații, atât imediate postoperator în legătură directă sau nu cu intervenția chirurgicală, cât şi tardive.

20.33. COMPLICAŢIILE CHIRURGICALE

Principalele complicații chirurgicale care pot apărea posttransplant sunt *complicațiile vasculare.* Acestea sunt reprezentate de tromboza arterială şi venoasă şi stenoza arterială la nivelul grefonului. Tromboza grefei se poate produce după un rejet hiperacut sau fără o cauză elucidată. Stenoza arterei renale poate apărea atât precoce, cât şi tardiv posttransplant, ca o consecință a unei particularități anatomice sau a unui deficit de tehnică. Stenozarea arterei renale este suspectată la pacienții transplantați cu hipertensiune greu controlabilă sau la cei cu accentuarea retenției azotate după administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Arteriografia este metoda de elecție pentru confirmarea diagnosticului, dar şi pentru tratament, angioplastia transluminală având o rată de succes de 60-85%, dar cu rată de restenozare de 30%. Datorită fibrozei şi aderențelor perivasculare, corecția chirurgicală este extrem de dificilă, iar procentajul de reuşită mic.

Complicațiile urologice ale transplantului renal apar cu o frecvență extrem de redusă, iar rata de pierdere a grefei secundară acestora este mult mai mică, datorită dezvoltării tehnicilor minim invazive. În continuare sunt prezentate principalele complicații urologice:

- Fistulele urinare apărute la nivelul anastomozei uretero-vezicale sunt consecința

unui viciu de tehnică chirurgicală sau pot fi datorate necrozei ureterale distale, întâlnită frecvent la copii. Clinic se exprimă prin durere locală, drenaj la nivelul plăgii operatorii şi reducerea diurezei. Corecţia este chirurgicală şi constă în plasarea unui stent ureteral sau a unei nefrotomii cu drenajul percutan al colecţiei.

- Limfocelul apare secundar secţionării vaselor limfatice din hilul grefonului. Incidenţa acestuia este de aproximativ 15 %, doar la un număr extrem de redus de pacienţi se impune intervenţie de drenaj.
- Obstrucţia ureterală poate fi secundară unei tehnici deficitare sau unor factori asociaţi precum cheaguri de sânge, ischemie cronică, edem local, limfocel. Simptomatologia clinică este extrem de redusă sau absentă. Diagnosticul este stabilit prin investigaţiile efectuate în contextul accentuării retenţiei azotate. Tratamentul este chirurgical prin reimplantare uretero-vezicală, sau ureteropieloplastie în funcţie de particularităţile fiecărui caz în parte.

20.34. COMPLICAŢIILE INFECŢIOASE

Spre deosebire de primitorii de alte organe solide, cum ar fi transplantul cardiac, hepatic sau pulmonar, la care statusul clinic şi nutriţional se deteriorează în perioada de aşteptare, caracterul electiv sau semielectiv al transplantului renal conferă pacienţilor renali avantaje numeroase, printre care şi un risc mai mic de infecţii. Cele mai frecvente tipuri de infecţii la pacienţii transplantaţi sunt legate de prezenţa cateterelor (infecţii de tract urinar, pneumonii), care de cele mai multe ori pot fi bacteriene sau fungice, infecţii prin reactivarea unor focare oculte în contextul imunosupresiei, infecţii virale diseminate sau localizate.

Criteriile care pot ajuta la recunoaşterea şi orientarea diagnosticului prezumtiv:

- timpul de apariţie posttransplant este esenţial în orientarea diagnosticului prezumtiv
- statusul net de imunosupresie: evaluarea interacţiunii între mai mulţi factori:
  - doza, durata şi secvenţa temporală de imunosupresie
  - evaluarea cantitativă a imunodepresiei primitorului: leucopenie, trombocitopenie, nivel seric de imunoglobuline
  - întreruperea barierelor mucoase prin inserţia de catetere vasculare, urinare, stenturi
  - anomaliile metabolice predispozante: hiperglicemie, afectare hepatică, malnutriţie, uremie
  - infecţii cu viusuri imunomodulatoare
- trecutul infecţios al donatorului: germeni care pot fi transmişi prin intermediul grefei renale;
- istoricul infecţios al primitorului şi expuneri la germeni: TBC, hepatită, HIV;
- contactarea de germeni din comunitate sau de la personalul sanitar;
- factori care pot sa interfere cu diagnosticul prompt şi corect: răspunsul inflamator redus al gazdei, absenţa semnelor clasice clinice şi radiologice;

20.35. REJETUL

Respingerea unei grefe sau a unui organ transplantat pleacă de la premiza că grefa aduce cu sine o serie de antigene pe care sistemul imun al primitorului le percepe ca fiind non-self. Consecința va fi apariția unui răspuns imun, a unei reacții gazdă-contra-grefă. Principiile unei astfel de reacții sunt cuprinse în așa numitele "legi ale transplantării".

- grefele efectuate între organisme identice din punct de vedere genetic sunt acceptate;
- grefele efectuate între animale non-identice din punct de vedere genetic sunt respinse;
- grefele efectuate între un părinte donator (animal inbred) și un pui din generația F1 (primitor) sunt acceptate;
- grefele efectuate între un pui F1 (donator) și un părinte (primitor) sunt respinse.

O excepție foarte importantă de la reacția gazdă-contra-grefă este reacția inversă grefă-contra-gazdă, în care gazda este imunoincompetentă (de obicei ca urmare a imunosupresiei induse medicamentos, sau imaturității sistemului imun), în schimb grefa aduce cu sine celule imunocompetente, în special limfocite T. Consecința este apariția unui răspuns imun din partea grefei, îndreptat împotriva structurilor gazdei. Reacția grefă-contra-gazdă reprezintă cea mai importantă reacție adversă în cazul transplantului de măduvă.

Momentul decisiv în evoluția transplantului de organ solid (în special a rinichiului) a fost introducerea unei terapii imunosupresoare eficiente. În absența acesteia, organul transplantat va fi respins de către sistemul imun al primitorului, într-un interval de timp mai scurt sau mai lung. O astfel de reacție poate să apară chiar și în cazul când donatorul este un gemene monozigot și potrivirea între primitor și donator este perfectă. Traumatismele tisulare inerente actului operator vor conduce la eliberarea de „semnale de stress" de către celulele afectate. Acestea vor conduce mai departe la stimularea atât a unui răspuns imun specific, dar și a unei reacții inflamatorii (nespecifice) și la eliberarea unui set de citokine de către celulele care participă la acest proces. Nu în ultimul rând, va apare o reacție din partea celulelor endoteliale, care vor răspunde prin creșterea expresiei de molecule de adeziune.

Din punct de vedere clinic, sunt descrise trei tipuri de rejet în cazul unui alotransplant.

20.35.1. Rejetul hiperacut

Cea mai rapidă formă de rejet a unei alografe este datorată existenței, la momentul transplantului, de anticorpi în organismul primitorului, specifici față de antigenele donatorului, în primul rând față de antigenele MHC, sau antigenele de grup sanguin. Prezența acestor anticorpi este posibilă în situațiile când avem de-a face cu femei multipare, pacienți care au primit transfuzii, sau care au mai fost transplantați în antecedente. Astfel de pacienți sunt denumiti „hiperimunizați" sau „hipersensibilizați".

În mod esențial, anticorpii aparțin claselor IgM şi IgG, activatoare ale sistemului complement, motiv pentru care sunt denumiți şi anticorpi citotoxici. Activarea sistemului complement, infiltrarea neutrofilelor şi leziunile endoteliale de la nivelul capilarelor glomerulare, vor conduce de asemenea la activarea trombocitelor. Efectorii celulari principali sunt deci neutrofilele şi trombocitele care, odată activate, vor produce enzime, eicosanoizi, amine vasoactive şi produşi activi ai oxigenului. Toate aceste evenimente, caracteristice Hipersensibilității de tip II, vor conduce, într-un interval de timp care poate fi remarcabil de scurt, la creşterea permeabilității vasculare, tromboză arteriolară, edem, hemoragie interstițială, necroză fibrinoidă şi astfel la pierderea iremediabilă a organului transplantat, în ciuda tratamentului imunosupresor. Un astfel de răspuns poate fi întâlnit exclusiv în cazul transplanturilor de organe care sunt revascularizate în mod direct. Reacția poate fi una extrem de rapidă, care să atragă atenția chirurgului prin modificarea culorii rinichiului transplantat, sau care apare în câteva ore, manifestările fiind de obicei febra, leucocitoza şi, mai ales, oliguria sau anuria.

Rejetul hiperacut poate fi prevenit prin efectuarea testului de cross-match, pozitivitatea acestuia reprezentând o contraindicație absolută în cazul transplantului renal.

20.35.2. Rejetul acut

Aproximativ 75% dintre episoadele de rejet acut se produc în primele 3 luni post-transplant, majoritatea având răspuns favorabil la corticoterapie. Episoadele de rejet apărute la peste 3 luni de la intervenție sunt în general asociate cu un prognostic defavorabil pe termen lung. Semnele clinice clasice de rejet precum febra, sensibilitate a grefei sunt din ce în ce mai rar intâlnite datorită regimurilor imunosupresoare moderne. De aceea diagnosticul clinic de rejet acut necesită confirmare histologică. Modificările histologice caracteristice sunt redate în tabelul 10.

Identificarea tipului de rejet acut, celular vs. umoral, este foarte importantă, deoarece rejetul umoral, spre deosebire de cel celular, nu răspunde la tratamentul cu corticoizi sau anticorpi monoclonali anti-limfocite T, în schimb poate răspunde la plasmaferează şi imunsupresoare de tipul TAC şi MMF.

20.35.2.1. Rejetul acut celular

Semnele clinice şi paraclinice care atrag atenția asupra rejetului acut sunt durerea şi mărirea de volum a organului, scăderea progresivă a diurezei, creşterea creatininei serice, hematuria şi proteinuria. Rejetul acut apare, în cele mai multe cazuri, ca urmare a unui răspuns imun celular şi necesită zile sau săptămâni pentru a se manifesta, cu instalarea insuficienței renale complete în cca. 14 zile.

Rejetul poate fi unul accelerat, care să apară într-un interval de câteva zile de la momentul transplantării, acest tip de respingere datorându-se existenței de limfocite T cu memorie (pre-sensibilizate de un contact anterior cu antigenele respective). Cel mai frecvent însă, reacția apare în situația în care există o nepotrivire

(mismatch) genetică între donator şi primitor, sau imunosupresia este insuficientă, astfel că va apare o alorecunoaştere directă a moleculelor HLA străine. Cu cât numărul de molecule MHC diferite este mai mare, cu atât numărul clonelor de limfocite T ce vor fi activate va fi mai mare şi, ca urmare, cu atât mai rapidă va fi reacția de respingere.

Tabelul 10. Criteriile Banff de clasificare a modificărilor caracteristice rejetului.

Tipuri de rejet acut
1. Normal
Prezența de infitrat mononuclear focal, fără semne de tubulită este normal la un grefon care funcționează normal şi când este o descoperire singulară nu are semnificație clinică de rejet acut
2. Rejet acut mediat de anticorpi
Este forma de rejet care se datorează măcar parțial anticorpilor antidonator: a. imediat (hiperacut) b. intârziat (acut accelerat)
3. Modificări de graniță: sugestive pentru rejet acut
Încadrarea în această categorie se face când nu sunt prezente semne de arterită intimală, dar sunt prezente focare de tubulită uşoară (1 – 4 celule mononucleare / secțiune tubulară).
4. Rejetul acut
• ***Gradul IA*** – infiltrat interstițial important (> 25% din parechim) asociat cu focare de tubulită moderată (> 4 mononucleare pe secțiune tubulară sau grup de 10 celule tubulare) • ***Gradul IB*** – infiltrat interstițial important (> 25% din parechim) asociat cu focare de tubulită severă (> 10 mononucleare pe secțiune tubulară sau grup de 10 celule tubulare) • ***Gradul IIA*** – cazuri cu arterită uşoară spre moderată • ***Gradul IIB*** – cazuri cu arterită severă care cuprinde > 25 % din aria lumenului • ***Gradul III*** - cazuri cu arterită transmurală şi / sau modificări fibrinoide şi necroză a celulelor musculare netede ale mediei vaselor
5. Nefropatia cronică de allografă
Grad I – fibroză interstițială uşoară şi atrofie tubulară Grad II – fibroză interstițială moderată şi atrofie tubulară Grad III – fibroză interstițială severă şi atrofie tubulară
6. Alte modificări care nu sunt atribuite rejetului:
Apariția de limfoproliferări maligne posttrasplant Necroză tubulară acută Nefrită interstițială acută Modificări histologice asociate tratamentului imunosupresor: CsA sau Tac.

Din punct de vedere histologic se descrie o infiltrație masivă cu limfocite şi macrofage a organului transplantat, precum şi inflamația pereților vasculari, fenomen care poate conduce inclusiv la necroza. Limfocitele T citotoxice activate şi ajunse în stadiul de efector vor ucide celulele țintă prin intermediul sistemului perforine/

granzime, dar vor secreta şi citokine cheie precum TNF (cu rol direct în distrucţia celulară) sau IFN gamma (cu rol în iniţierea unei reacţii de tip Hipersensibilitate IV, în care inclusiv limfocitele T helper vor putea juca roluri citotoxice).

În rejetul acut celular leziunile grefei sunt produse de limfocitele T citotoxice şi de reacţii de hipersensibilitate întârziată. În consecinţă aspectul histologic este de infiltrat tisular cu limfocite T monocite şi macrofage. Terapia rejetului acut celular este reprezentată de doze mari de corticosteroizi parenteral sau oral, anticorpi antilimfocitari policlonali sau monoclonali sau mai recent anticorpi monoclonali humanizaţi anti–CD 52. Tratamentul trebuie stabilit în funcţie de severitatea histologică a acestuia.

20.35.2.2. Rejetul acut umoral

Adesea denumit „rejet vascular întârziat", acest tip de respingere se produce, în general, la câteva săptămâni, sau chiar luni, de la momentul transplantului. Este consecinţa unui răspuns imun celular, care conduce la activarea limfocitelor T helper, iar acestea, la rândul lor, vor determina mai departe un răspuns imun umoral. Ca urmare, anticorpii nu sunt pre-formaţi, ca în rejetul hiperacut, ci apar ca o consecinţă a imunizării cu moleculele HLA alogene. Spre deosebire de rejetul acut celular, în acest caz predomină infiltratul cu neutrofile la nivelul capilarelor şi nu cel cu mononucleare; apare inflamaţia peretelui vascular, apoi fibroza şi necroza tisulară. Ca urmare a activării sistemului complement de către anticorpi, biopsia tisulară va putea releva în acest caz depunerea de C4d. De asemenea, se consideră că anticorpii produşi ar putea conduce la ADCC (citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi).

Rejetul acut mediat umoral recent introdus în practica clinică, a determinat progrese importante de diagnostic şi tratament. Diagnosticul rejetului acut umoral include pe lângă disfuncţia de grefon, leziuni histologice, evidenţierea imunopatologică a depozitelor Cd4+ în capilarele peritubulare şi detectarea serologică a anticorpilor anti HLA.

Astfel, în 1997 au fost adăugate criterii suplimentare la clasificarea Banff (vezi tabelul 11).

Tabelul 11. Clasele de rejet mediat de anticorpi.

Rejet mediat de anticorpi
Grad I – leziuni asemănătoare necrozei tubulare acute (ATN-like)-C4d+, inflamaţie minimă
Grad II – marginaţie a neutrofileleor/monocitelor în capilare/ tromboze capilare, C4d+
Grad III – arterită transmurală şi/leziuni fibrinoide arteriale, necroza celulelor musculare netede din media arterială cu infiltrat limfocitar intravascular, C4d+

Cele mai multe rejeturi umorale apar în prima lună post-transplant şi la pacienţii cu factori de risc: retransplanturi, cross-match-uri pozitive în antecedente, femei. Imunofluorescenţa Cd4+ este esenţială pentru diagnosticul diferenţial cu rejetul acut celular, tratamentul celor două forme de rejet fiind diferit. Obiectivul

tratamentului este de a anticorpii anti HLA şi de a inhiba formarea acestora. Astfel se utilizează doze mari de tacrolimus şi micofenolat de mofetil, imunoadsorbție, plasmafereză cu admnistrarea de imunoglobuline intravenos şi anticorpi antilimfocitari, bortezomib, rituximab.

20.35.3. Rejetul cronic

Este cea mai frecventă cauză de disfuncție tardivă a grefonului. Termenul de nefropatie cronică de allografă (NCG) este preferat celui de rejet cronic pentru că etiologia acesteia include atât factori imunologici cât şi non-imunologici (vezi tabelul 12). Distincția dintre cele două grupe de factori este mai mult teoretică, în majoritatea cazurilor intervenind mecanisme mixte.

Tabelul 12. Factori de risc pentru nefropatia cronică de allografă.

Nefropatia de allografă- factori de risc
Factori de risc imunologici
• episoade de rejet acut • lipsa compatibilității în sistemul HLA • imunizarea anterior transplantului • imunosupresie necorespunzătoare (suboptimală) • non-complianța la medicație
Factori de risc nonimunologici
• leziuni ischemice şi întârziere în reluarea funcției renale • vârsta înaintată a donatorului • neconcordanță între „doza de nefroni" şi nevoile primitorului • nefrotoxicitatea inhibitorilor de calcineurină • hiperlipidemia • hipertensiunea arterială • fumatul • hiperhomocisteinemia • prezența produşilor stresului oxidativ (radicali liberi de oxigen) • infecțiile • proteinuria

Clinic nefropatia cronică de allografă se poate prezenta în 2 moduri:

a. Ca o descoperire histologică la un pacient la care se practică biopsie de grefon pentru o creştere acută a creatininei serice sau decelarea proteinuriei

b. Ca o descoperire histologică la un pacient la care se practică biopsie de grefon pentru o creştere progresivă a creatininei serice sau decelarea proteinuriei

NCG este cea mai frecventă cauză de sindrom nefrotic posttransplant. De asemenea poate fi decelată şi la pacienți asimptomatici la care se practică biopsii seriate. De obicei modificările histologice nu se corelează foarte bine cu evoluția clinică a pacienților.

Sindromul clinic de NCG este caracterizat prin declin lent, progresiv al funcției renale asociat, de obicei, cu hipertensiune şi proteinurie. Evoluția este frecvent neliniară cu deteriorări bruşte şi ireversibile ale funcției grefei survenite pe fondul unui declin lent progresiv al acesteia.

Din punct de vedere histologic, leziunile de fibroză/scleroză afectează toate cele patru compartimente renale: tubi, interstițiu, glomeruli şi vase. Fibroza interstițială, atrofia tubulară, glomeruloscleroza, îngroşarea concentrică a intimei arterelor şi arteriolelor caracterizează tabloul histologic al NCG. Unii pacienți dezvoltă o formă specifică de afectare glomerulară, glomerulopatia de transplant; aspectul tipic este acela de "dublul contur" al membranei bazale glomerulare realizat prin interpoziția şi expansiunea matricei mezangiale.

În funcție de o multitudine de factori, care includ, printre altele, gradul de „mismatch" între donator şi primitor, tratamentul imunsupresor, organul transplantat, circulația recipientului, drenajul limfatic, expresia unor antigene puternic imunogene la nivelul țesuturilor transplantate, etc., procesul de respingere poate începe după luni sau ani. Acest tip de rejet este denumit cronic, sau disfuncție cronică a alografei (CAD – *chronic allograft dysfunction*) şi este rezultatul atât al răspunsului imun celular, cât şi umoral, care conduce la depunerea de complexe imune şi C4d la nivelul țesuturilor respective. Limfocitele T activate vor stimula macrofagele şi celulele endoteliale să secrete citokine şi factori de creştere precum IL-1, IL-6, TNF (factori pro-inflamatori), TGFβ (transforming growth factor), EGF (epidermal growth factor), IGF (insulin growth factor), PDGF (platelet derived growth factor). Aceşti factori solubili se vor lega la receptorii prezenți la nivelul celulelor musculare netede care înconjoară arterele şi arteriolele, determinând proliferarea acestora şi producția de proteine ale matricii extracelulare. Consecința este îngustarea progresivă a lumenului vascular şi ischemie. Acumularea de proteine ale matricii extracelulare conduce la fibroză. Organul transplantat începe gradual să devină nefuncțional şi se ajunge astfel la insuficiență. În cazul rinichiului, rejetul cronic este caracterizat de leziuni inflamatorii proliferative la nivelul arteriolelor, îngroşarea membranei bazale glomerulare şi fibroză interstițială.

Dacă tratamentul imunosupresor poate reversa un rejet acut, în cazul rejetului cronic, ca urmare a caracterului ireversibil al leziunilor histologice produse, tratamentul este ineficient.

Cauzele rejetului cronic sunt insuficient cunoscute, dar răspunsul imun față de aloantigene este, cu siguranță, factorul declanşator, iar studiile arată că fiecare nepotrivire la nivel de HLA aduce cu sine o scădere de 5% a supraviețuirii organului pe termen lung. Cel mai important factor predictiv rămâne un episod de rejet acut (reversat) în antecedente, mai ales dacă acesta s-a produs la mai mult de 3 luni de la momentul transplantului. În plus, dacă episoadele de rejet acut sunt repetate, prognosticul pe termen lung pentru grefa respectivă scade dramatic. Tratamentele imunsupresoare utilizate pentru combaterea episoadelor de rejet acut sunt de natură să inhibe răspunsurile de tip Th1, ceea ce face însă ca în acest fel să fie stimulate răspunsurile de tip Th2. În consecință, sunt stimulate procesele de fibroză. Un alt factor care stimulează fibroza este TGFβ. Ca urmare, cele mai

promițătoare terapii experimentale în rejetul cronic sunt considerate astăzi cele care utilizează inhibitorii de TGFβ și stimulatorii de CTLA-4, molecula implicată în inhibarea limfocitelor T și inducerea anergiei acestora.

Rejetul cronic poate fi cauzat însă și de factori care nu au legătură directă cu aloantigenele, cum ar fi infecția cu CMV, o funcționalitate necorespunzătoare a organului transplantat, sau disfuncționalități ale metabolismului lipidic.

În ciuda frecvenței crescute a NCG, nu există un tratament standardizat al acesteia. Dificultatea stabilirii unei terapii este consecința multitudinii de factori care acționează simultan generând degenerarea fibroasă și scleroza.

Bibliografie selectivă

- Barry M. Brenner - Brenner and Rector's The Kidney, Saunders; 8 edition, 2007, ISBN-13: 978-1416031055.
- Richard Coico, Geoffrey Sunshine - Immunology: A Short Course, Wiley-Blackwell; 6th Edition edition, 2009, ISBN-13: 978-0470081587.
- Danovitch G. M. Handbook of Kidney Transplantation. Lippincot Williams&Wilkins, Third Edition. 2001, 111-129.
- B. Kahan, C. Ponticelli. Immunobiology of renal allograft rejection in Principles and practice of renal transplantation, Martin Dunitz, 2000.
- Thomas J. Kindt, Barbara A. Osborne, Richard Goldsby - Kuby Immunology, W. H. Freeman; 6th edition edition, 2006, ISBN-13: 978-0716767640.
- Larsen C. P., Grinyó J., Medina-Pestana J., et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation*. 2010;90(12):1528-35.
- Anne Lemy, Michel Toungouz, and Daniel Abramowicz. Bortezomib: a new player in pre- and post-transplant desensitization? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3480-3489.
- Tak W. Mak, Mary Saunders - Primer to the Immune Response: Academic Cell, 2011, ISBN-13: 978-0123847430.
- David Male, Jonathan Brostoff, David Roth, Ivan Roit – Immunology, Mosby 7th edition, 2006, ISBN-13: 978-0323033992.
- Schiff J., Cole E., Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2:374 – 384.
- Terasaki P. I. et al. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med*. 1995:333.
- Sathia Thiru, Herman Waldmann - Pathology and Immunology of Transplantation and Rejection, 2001, Blackwell Science, ISBN 0-632-03676-1
- Theruvath T. P., Saidman S. L., Mauiyyedi S. și colab. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation* 2001; 72:77.
- US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda MD 2006.

CAPITOLUL 21

TERAPIA IMUNOSUPRESOARE

21.1. CORTICOTERAPIA SISTEMICĂ

Glucocorticoizii sunt utilizați ca agenți terapeutici de peste 40 ani, fiind și astăzi *piatra de temelie a terapiei imunosupresoare* în numeroase boli inflamatorii, alergice și autoimune, acute și cronice, sistemice sau de organ, precum și în oncologie și în transplantele de organe.

21.1.1. Mecanism de acțiune

La nivel molecular, glucocorticoizii interacționează cu receptori specifici citosolici. Complexele steroid-receptor migrează către nucleu, unde se leagă de secvențele reglatoare ale anumitor gene (*glucocorticoid-responsive elements*), modulând expresia acestora, fie în sens pozitiv, fie în sens negativ. La nivel celular, glucocorticoizii *inhibă funcțiile tuturor celulelor implicate în răspunsul imun și inflamator*:

- inhibă diferențierea și funcțiile *macrofagelor*: expresia MHC de clasă II, producția unor citokine (IL-1, IL-6, TNFα), prostaglandine și leucotriene proinflamatorii;
- inhibă adeziunea *neutrofilelor* la endoteliul vascular (împiedicând astfel diapedeza);
- inhibă acumularea *eozinofilelor* și a *mastocitelor* în focarele alergice;
- inhibă numeroase funcții ale *celulelor endoteliale*, precum: expresia MHC de clasă II, expresia moleculelor de adeziune (ELAM-1 și ICAM-1), secreția unor factori ai complementului (C3 și factorul B), a IL-1 și a ciclooxigenazei-2;
- inhibă funcțiile *fibroblastelor*: proliferarea, sinteza de colagen, IL-1, TNFα, metaloproteinaze și metaboliți ai acidului arahidonic;
- blochează numeroase procese implicate în activarea *limfocitelor T*, ca: fosforilarea tirozinei, calciu-calmodulin kinaza II și transcripția genei IL-2; de asemenea, deprimă sinteza altor citokine secretate de către celulele T: IL-3, -4 și -6 și IFNγ; ca urmare, glucocorticoizii inhibă generarea, proliferarea și funcțiile limfocitelor T helper, supresor și citotoxice;
- inhibă proliferarea *limfocitelor B* și, mai ales, a producției de *anticorpi*, ca urmare a inhibării activității limfocitelor T helper și a citokinelor (IL-1 – 6 și IFNγ).

21.1.2. Indicaţii

- *Dermatologie*: dermatită de contact alergică, dermatită atopică, eczemă, psoriazis, dermatită seboreică, dermatită exfoliativă, lichen cronic, pemfigus,
- *Oftalmologie*: conjunctivită alergică, iridociclită, keratită, nevrită optică, uveită difuză posterioară, ulcere corneene alergice,
- *ORL*: rinită alergică, rinită vasomotorie non-alergică, polipoză nazală,
- *Pneumologie*: astm bronşic, BPOC
- *Gastro-enterologie*: boala Crohn, colită ulceroasă, hepatită autoimună,
- *Nefrologie*: glomerulonefrite, nefrite interstiţiale alergice, nefropatia lupică, vasculitele renale,
- *Hematologie/oncologie*: anemii hemolitice autoimune, purpura trombocitopenică idiopatică, leucemii, limfoame,
- *Endocrinologie*: boala Basedow, boala Addison,
- *Neurologie*: distrofie musculară, scleroză multiplă,
- *Boli autoimune sistemice*: colagenoze, vasculite
- *Reacţii alergice* medicamentoase şi post-transfuzionale,
- *Transplante de organe* (prevenirea rejetului),
- *Altele*: edem cerebral, meningită, şoc septic, traumatisme vertebrale etc.

Tabelul 1. Clasificarea agenţilor glucocorticoizi.

Agent	Doza echiva-lentă (mg)	Potenţă relativă		T1/2	
		Anti-inflama-torie	Efect mineralo-corticoid	Plasmatic (min)	Biologic (h)
Cu durată scurtă de acţiune					
Cortizon	25	0	++	30	8-12
Hidrocortizon	20	0	++	90	8-12
Cu durată medie de acţiune					
Prednison	5	+	+	60	12-36
Prednisolon	5	+	+	200	12-36
Triamcinolon	4	+	0	300	12-36
Metilprednisolon	4	+	0	180	12-36
Cu durată lungă de acţiune					
Dexametazona	0,75	++	0	200	36-54
Betametazona	0,6	++	0	300	36-54

21.1.3. Posologie

Glucocorticoizii pot fi administraţi *local* (unguente, instilaţii oculare, inhalaţii nazale sau bronşice, supozitoare) sau *sistemic* (P.O. sau I.V.).

21.1.3.1. Administrarea orală se face, de preferință, în *priză unică cotidiană.* Adesea, în practică, dozele mari se administrează în mai multe prize zilnice, pentru a minimaliza efectele adverse gastro-intestinale şi pentru a reduce variațiile efectului terapeutic de-a lungul zilei. Pentru a respecta ciclul fiziologic circadian al cortizolului şi a reduce riscul de supresie a glandelor suprarenale, glucocorticoizii trebuie administrați *dimineața*, între orele 6^{00}-8^{00}. Administrarea *alternativă* (o dată la două zile) previne riscul supresiei axului hipotalamo-hipofizo-adrenal şi al majorității celorlalate efecte adverse. Corticoizii cu durată medie de acțiune, precum prednisonul, sunt cei mai potriviți pentru acest mod de administrare.

Pentru prevenirea recidivelor bolilor autoimune, se recomandă *reducerea progresivă a dozelor* de corticoizi, odată ce a fost obținută remisiunea. Viteza acestei reduceri (până la eventuala sistare completă) depinde de severitatea bolii, de doza şi durata corticoterapiei de atac şi de riscul supresiei axului HHA. În majoritatea cazurilor, dozele se scad cu 2,5-5 mg prednison pe săptămână. Dacă apar semne de insuficiență corticosuprarenală, sindrom de cortico-dependență sau pusee de activitate a bolii în cursul scăderii dozelor, se va reveni la doza precedentă, iar procesul de reducere se va face apoi mai lent. Dozele mari administrate pe o perioadă scurtă (sub două săptămâni) pot fi întrerupte brusc. Dimpotrivă, la pacienții care au primit steroizi > 1 an, reducerea/oprirea tratamentului se va face foarte lent, pe parcursul mai multor luni.

Hipoalbuminemia creşte efectul terapeutic al corticoizilor (deoarece creşte fracția plasmatică liberă, nelegată de proteine), ca şi hipotiroidia (când scade sinteza de *corticosteroid-binding globulin*). Dimpotrivă, în insuficiența hepatică scade conversia prednisonului în metabolitul său activ, prednisolonul).

21.1.3.2. Bolusul I.V. are un interes dublu: controlul rapid al inflamației şi reducerea dozei totale cumulate.

Indicații principale:

- Manifestările extrarenale ale unor maladii sistemice (de ex. în LES cu trombopenie, afectare neurologică sau pulmonară);
- Pusee evolutive de PR;
- Vasculite necrozante (PAN, Wegener, Churg-Strauss); în formele severe se asociază cu plasmafereză;
- Tratamentul de atac al unor sindroame nefrotice primitive sau secundare unor boli sistemice autoimune;
- Transplante de organe: reacția de grefă contra gazdă după grefa de măduvă osoasă sau rejetul acut de grefă renală.

Posologie: Metilprednisolon 0,5-1 g/bolus. Se administrează în perfuzie I.V. lentă, 30 min – 3h, în 250-500 ml Glc 5% sau NaCl 0,9%. Se poate administra: a) zilnic, 3-5 zile; b) altern (la 2 zile), 6 zile sau c) o dată pe lună. După fiecare bolus se urmăresc: FC, TA, t° (hemoculturi în caz de febră), starea cerebrală, ECG, K^+, creatinina.

Efectele adverse sunt rare dacă se respectă regulile de administrare şi contraindicațiile:

- complicații cardiovasculare: HTA tranzitorie, tulburări de ritm cardiac (favorizate de perfuzia prea rapidă, de hipokaliemie, sau de anomalii cardiace preexistente);
- complicații infecțioase: risc mai mare în cazul unor boli predispozante sau asocierii imunosupresoarelor;
- diverse: osteonecroza aseptică; tulburări neuro-psihice (convulsii, hemiplegie, stări psihotice acute) – rare, imprevizibile, risc crescut în caz de antecedente psihiatrice; greață, dureri abdominale, stare de rău, flush, artralgii, surescitare și tulburări de somn.

21.1.4. Efecte adverse

- *Osteoporoza* poate apare la 3-6 luni de tratament. Fiziopatologia este complexă: reducerea absorbției intestinale de calciu și creșterea excreției sale urinare, hipogonadismul, dar mai ales creșterea sensibilității la PTH. Metode de prevenire: menținerea unei activități fizice cotidiene, alimentație bogată în calciu, limitarea fumatului și a alcoolului, folosirea unei doze minime eficace de corticoizi, tratamentul HTA cu tiazide (reține calciul). Se recomandă densitometrie osoasă la toate femeile > 50 ani la care se are în vedere un tratament corticoid de > 6 luni. În caz de osteopenie/osteoporoză, se indică tratament cu vitamina D, calciu și cure secvențiale cu bifosfonați.
- *Sindromul cushingoid* se manifestă prin modificări morfologice, manifestări cutanate, diabet, hipercatabolism protidic, tulburări hidro-electrolitice, HTA, osteoporoză, tulburări psihice. Prevenire: folosirea unei doze minime eficace de corticoizi.
- *Hiperglicemia* apare în special la obezi sau la pacienți cu antecedente familiale de intoleranță la glucoză. Prevenire: reducerea consumului de glucide cu absorbție rapidă. Se impune supravegherea regulată a glicemiei, uneori adaptarea tratamentului hipoglicemiant la diabetici. Diabetul cortizonic este de obicei reversibil după întreruperea tratamentului, dar adesea tardiv.
- *Retenția hidro-salină* este datorată efectului mineralocorticoid – cel mai intens pentru hidrocortizon, moderat pentru prednison și prednisolon și absent pentru metilprednisolon și dexametazonă. Se manifestă prin creștere în greutate, edeme, HTA sau decompensarea unei cardiopatii. Prevenire: regim hiposodat.
- *Hipokaliemia* se datorează tot efectului mineralocorticoid (pierdere urinară de K^+). Manifestări clinice: astenie, parestezii, crampe musculare, constipație. Prevenire: supravegherea kaliemiei. Nu se indică sistematic un supliment de K, ci doar în unele situații (tratament cu diuretice, digitalice).
- *Hipercatabolismul protidic* poate duce la amiotrofii și scăderea forței musculare. Pentru prevenire, se recomandă o alimentație bogată în proteine și activitate fizică regulată. Miopatia cortizonică apare progresiv, este indoloră, apare după câteva săptămâni/luni de tratament și nu depinde de doză.
- *Hiperlipidemia* se datorează stimulării lipolizei. Se manifestă prin hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie. Se recomandă dietă săracă în glucide și grăsimi.

- *Tulburări cutanate.* Corticoizii inhibă sinteza de colagen de către fibroblaste. Corticoterapia sistemică induce: hirsutism, acnee, căderea părului, atrofie cutanată, întârzierea cicatrizării, eritroză, vergeturi.
- *Glaucomul* este mai frecvent la diabetici, miopi sau pacienți cu antecedente familiale de glaucom. Se recomandă control oftalmologic anual.
- *Cataracta posterioară subcapsulară* apare în cazul unor tratamente prelungite > 2 ani. Este bilaterală, ireversibilă, favorizată de diabet. Se impune supraveghere regulată, mai ales la copii și la diabetici.
- *Tulburările de somn* pot apare din cauza efectului euforizant, excitant al corticoterapiei. Pentru evitarea acestora, se recomandă administrarea în priză unică matinală, sau cel mai târziu la ora 16.
- *Tulburări psihice.* Tulburările psihice grave (tendința maniaco-depresivă, agravarea unei psihoze) sunt rare și reversibile. Dacă apar, necesită reducerea sau întreruperea corticoterapiei, eventual antipsihotice. Preexistența unei stări psihotice necontrolate terapeutic contraindică corticoterapia.
- *Efecte adverse cardiace.* Retenția hidro-salină poate induce HTA sau agravarea unei insuficiențe cardiace. Prevenirea: regim hiposodat, diuretice.
- *Tulburări digestive*: grețuri, vărsături, epigastralgii. Ulcerul gastric/duodenal nu contraindică corticoterapia, dacă se asociază un tratament antiulceros, sub supraveghere clinică și eventual fibroscopică.
- *Inhibarea axului corticotrop* determină riscul unei insuficiențe cortico-suprarenale acute după întreruperea tratamentului. Acest risc este mai mare în caz de: doze mari de corticoizi, administrare îndelungată, prize frecvente (se poate reduce riscul prin administrare în priză unică matinală sau în cură alternă), T1/2 plasmatic prelungit (mai mare pentru dexametazonă și betametazonă decât pentru prednison, prednisolon și metilprednisolon). Pentru evitarea rebound-ului bolii și a riscului de insuficiență CSR acută, se recomandă ca sevrajul unei corticoterapii prelungite să se facă progresiv, în trepte.
- *Osteonecroza aseptică* afectează în special capul femural, poate fi indoloră. Nu există tratament preventiv. Riscul se corelează cu durata tratamentului și cu doza totală administrată.
- *Diverticulita* survine în special la pacienții > 50 ani. Corticoizii favorizează staza și penetrarea bacteriilor în tractul digestiv, precum și dezvoltarea diverticulilor.

21.1.5. Corticoterapia în diferite perioade de viață

- *Creșterea.* Corticoterapia poate induce întârzierea creșterii, din cauza inhibării axului corticotrop. Pentru prevenire, trebuie administrată doza minimă eficace sau asociat un al doilea medicament imunosupresor care să permită reducerea dozei. Se va prefera priza unică matinală și administrarea în cură alternă. După oprirea corticoterapiei, retardul de creștere este de obicei recuperat ulterior.
- *Contracepția.* Nu există interacțiuni între corticoizi și estro-progestative. Steriletul este de evitat, din cauza favorizării infecțiilor.

- *Sarcina.* Nu au fost demonstrate efecte teratogene la om. Prednisonul trece foarte puțin bariera feto-placentară. În schimb, derivații fluorați pot trece această barieră şi induce o insuficiență CSR neonatală.
- *Alăptarea.* La doze < 20 mg PDN, trecerea în laptele matern este neglijabilă. La doze mai mari, alăptarea este recomandată la distanță de ≥ 4 ore de la priza de corticoid, sau, în cazul unei corticoterapii în doze foarte mari şi prelungite, este chiar contraindicată.
- *Vârstnicii.* La aceştia există un risc mai mare de cataractă, osteoporoză şi diverticulită. Se impune supraveghere, doză minimă sau asocierea unui alt imunosupresor.

21.2. IMUNOSUPRESOARELE CITOSTATICE

Sunt, de regulă, indicate în două situații:

- în cazul unei afectări sistemice grave de la început, care amenință prognosticul vital sau funcția unui organ nobil: creier, pulmon, rinichi (de ex. LES cu afectare SNC sau renală, PAN, vasculitele sistemice asociate cu ANCA);
- în cazul unei patologii corticorezistente sau corticodependente, ori când dozele de corticoizi necesare controlului bolii sunt prea mari (citostaticele permițând reducerea dozei de corticoizi).

Prescrierea unui tratament citostatic necesită o atentă estimare a raportului beneficiu/risc iatrogen şi o supraveghere strictă a eficacității şi a eventualelor reacții adverse.

21.2.1. Ciclofosfamida

21.2.1.1. Mecanism de acțiune:

Ciclofosfamida (CYC) este un medicament *antineoplazic, mielotoxic* şi *imunosupresor*, larg utilizat în oncologie, hematologie şi în bolile autoimune. Este un *agent alkilant*, care inhibă transcripția şi replicarea ADN-ului, ducând astfel la moartea celulară. CYC este activă în special asupra celulelor aflate în faza de sinteză a ADN.

21.2.1.2. Farmacocinetică:

CYC se absoarbe bine pe cale orală. Se leagă puțin de proteinele plasmatice. T1/2 este 7 ore. Este metabolizată de către ficat. *Iperita fosforamidică* este principalul metabolit activ, iar *acroleina* este metabolitul urotoxic. Trece bariera hemato-encefalică, precum şi pe cea placentară; de asemenea se elimină prin lapte. Excreția este esențialmente urinară, parțial sub formă de acroleină.

21.2.1.3. Indicații certe:

- Poliartrita reumatoidă – formele grave sau cu vasculită reumatoidă;
- Nefropatia lupică, în special formele proliferative;

- Formele grave de PAN idiopatică şi MPA;
- Vasculitele necrozante: boala Wegener diseminată (în special cu afectare renală sau pulmonară).

21.2.1.4. Indicaţii probabile:

- Formele neuropsihiatrice grave de lupus;
- Trombocitopenia autoimună din lupus, rezistentă la tratamentul clasic;
- Anumite cazuri de sclerodermie sistemică, în special cu afectare pulmonară;
- Alte vasculite mai rare, cu semne de gravitate, ca: boala Behçet, arterita Takayasu, boala Horton.

21.2.1.5. Indicaţii posibile:

- Forme grave de boală Still a adultului, sarcoidoză, policondrită atrofiantă;
- Anumite cazuri de sindrom Goodpasture (în asociere cu plasmafereza);
- Imunizări anti-factor VIII;
- Uveite autoimune.

21.2.1.6. Contraindicaţii:

- Insuficienţă medulară severă;
- Cistită hemoragică preexistentă;
- Alergie cunoscută la CYC;
- Sarcină şi alăptare.

21.2.1.7. Precauţii:

- La bărbaţi, înainte de iniţierea tratamentului, se propune recoltarea şi conservarea lichidului seminal. La femei, recoltarea de ovocite este încă experimentală. Administrarea de LH-RH poate preveni sterilitatea.
- În perioada fertilă, pentru ambele sexe, se recomandă contracepţie, în timpul tratamentului cu CYC şi încă trei luni după încheierea acestuia.
- Se recomandă prudenţă şi reducerea dozelor în caz de insuficienţă renală sau hepatică preexistentă.
- Înainte de începerea tratamentului trebuie căutate şi tratate eventualele infecţii.

21.2.1.8. Mod de administrare:

- P.O.: cp 50 mg; doza: 2-3 mg/kg/zi;
- I.V. (în perfuzie): fl. 100, 500, 1000 mg; doza: 0,5-1 g/m^2, se repetă la intervale de 2-6 săptămâni (bolusuri, „*pulse-therapy*"). Doza lunară este de 2-4 ori mai mică decât pentru calea orală, astfel încât toxicitatea este mai redusă (cu excepţia tulburărilor digestive şi a neutropeniei).

21.2.1.9. Efecte adverse frecvente:

- *Tulburări digestive* (în special la administrarea I.V.): greţuri, vărsături. Se întâlnesc la 30-60% din cazuri la doze < 1 g, şi la 60-90% la doze > 1 g.

Apar precoce, sunt adesea uşoare şi tranzitorii. Tratamentul constă în antiemetice (metoclopramid, ondansetron).

- *Toxicitatea asupra mucoaselor* se manifestă în special la doze mari. Tratament: clătirea gurii cu bicarbonat, soluţii antiseptice.
- *Alopecia* survine în 17-50% din cazuri, la doze mari. Este reversibilă în câteva luni după întreruperea tratamentului. Ca metodă de prevenire, se recomandă purtarea unei căşti refrigerate în timpul perfuziei.
- *Amenoreea* survine în 20-66%. Riscul de sterilitate este mai mare la femeile în vârstă de peste 25 ani şi la doze cumulate mari (> 10 g) de CYC.
- *Azoospermia* survine în până la 60% din cazuri după 6 luni de tratament (în special la doze > 10 g).
- *Toxicitatea medulară.* Mielosupresia survine în 16-66% din cazuri, doză-dependentă.
  - *Leucopenia* apare la 7-14 zile de la o administrare unică şi este reversibilă după 2-3 săptămâni. Nu are tratament specific. Se recomandă supraveghere hematologică săptămânală în prima lună de tratament, apoi la 2 săptămâni în lunile a 2-a şi a 3-a, apoi lunar. În caz de leucopenie (< 4.000/mm^3), se reduc dozele sau se opreşte administrarea P.O. şi, respectiv, se omite un bolus I.V., iar bolusul următor se reduce cu 25-50% (vezi şi "*Tratamentul vasculitelor associate cu ANCA*"). Apariţia febrei la un pacient neutropenic impune spitalizare.
  - *Limfopenia* se întâlneşte aproape constant, după câteva săptămâni de tratament. Durata este variabilă, dar poate persista pe toată durata tratamentului. Numărul limfocitelor trebuie supravegheat cel puţin o data pe lună. Dacă scade < 500/mm^3, este necesară profilaxia pneumocistozei (cu trimetoprim/ sulfametoxazol).
  - *Trombocitopenia* şi *anemia* sunt mai rare.
- *Toxicitatea vezicală.* Survine în 2-50% din cazuri, din cauza toxicităţii acroleinei asupra mucoasei uroteliale. Este mai frecventă la pacienţii care fac tratament oral zilnic. Hematuria este manifestarea cea mai frecventă, uneori poate fi masivă şi cu risc vital. Se poate asocia cu tulburări micţionale. Simptomele apar, de obicei, după 5-20 zile de la debutul tratamentului şi pot persista 10-12 zile. Cistita se poate croniciza (25%), poate induce fibroză vezicală sau degenerare malignă (3-5%). Hematuria trebuie căutată sistematic cu ajutorul bandeletei urinare. În caz de hematurie masivă, se opreşte CYC şi se efectuează cistoscopie. Prevenirea cistitei hemoragice implică următoarele măsuri:
  - CYC P.O. trebuie administrată în priză unică matinală, cu o cantitate mare de lichide, la distanţă de micul dejun. În restul zilei se vor consuma lichide din abundenţă (cel puţin 2 litri, de preferinţă apă minerală alcalină). Se va goli vezica seara la culcare.
  - CYC I.V. se administrează dimineaţa devreme, împreună cu o hidratare I.V. abundentă (2-3 litri/8 h). Unii recomandă lavaj vezical printr-o sondă cu triplu lumen. Pacientul este sfătuit să consume cantităţi mari de lichide şi să urineze odată înainte de culcare şi odată în cursul nopţii.

- MESNA (mercaptoetansulfatul de sodiu) blochează producția de acroleină și formează complexe stabile cu metaboliții. Se administrează 300 mg I.V. lent, la debutul perfuziei cu CYC, apoi în timpul acesteia, la 4 ore și la 8 ore. Se poate administra și pe cale orală.

- *Carcinomul vezical tranzițional* poate apare la 16% dintre pacienți, chiar după 15 ani de la prima expunere la CYC. Aceasta justifică o supraveghere prelungită, prin bandeleta urinară, și cistoscopie în caz de hematurie. Dacă dozele au fost importante, unii autori propun cistoscopie anuală.
- *Infecțiile* pot surveni oricând în cursul tratamentului:
  - *Infecții în contextul neutropeniei*: în acest caz este vorba despre un sepsis grav, cu risc vital. În caz de neutropenie < 1.000/mm^3, pacientul trebuie spitalizat și tratat cu antibiotice cu spectru larg.
  - *Infecții comunitare banale* (pneumonii, sinuzite, infecții cutanate), ce pot avea o evoluție gravă, deoarece survin la un pacient imunodeprimat, atât din cauza bolii, cât și a tratamentului cu CYC. Tratamentul trebuie instituit rapid cu antibioterapie empirică adaptată germenilor cel mai frecvent implicați în aceste infecții.
  - *Infecții oportuniste* (= infecții cu microorganisme nepatogene la individul imunocompetent, dar care pot deveni patogene la imunodeprimat). Cel mai frecvent se întâlnesc infecții cu *Pneumocystis carinii, Nocardia, Candida, Aspergillus, Criptococcus, Mycobacterii* tipice și atipice. Aceste infecții pot îmbrăca forme fruste: absența febrei, doar alterarea stării generale, tuse cronică etc.

21.2.1.10. Efecte adverse rare (< 10%):

- Efecte parasimpaticomimetice: congestie nazală, miopie acută;
- Sindrom de secreție inadecvată de ADH (SIADH);
- Cardiotoxicitate: la doze foarte mari: cardiomiopatie, tulburări de ritm, insuficiență cardiacă. Tratament: simptomatic, reducerea dozelor, sau chiar întreruperea tratamentului. ECG înainte de fiecare cură.
- Mielodisplazie (2% din cazuri);
- Cancere secundare: căi urinare, sarcoame, limfom.

21.2.1.11. Efecte adverse excepționale (< 1%):

- Teratogenicitate: anomalii digitale, în cazul administrării în primul trimestru de sarcină.
- Hepatotoxicitate: citoliză, colestază, chiar hepatită fulminantă.
- Anafilaxie: febră, reacții cutanate, bronhospasm, șoc anafilactic.

21.2.2. Azathioprina

21.2.2.1. Mecanism de acțiune:

Azatioprina (AZA) este o thiopurină, analog de hipoxantină, ce acționează ca un *antimetabolit*, inhibând sinteza de ADN, ARN și proteine. Este imunosupresoare prin acțiunea sa preferențială asupra LT (în special asupra LT CD8). Influențează

mai puțin, și numai la doze mai mari de 5-6 mg/kg/zi, producția de anticorpi.

21.2.2.2. Farmacocinetică:

Absorbția digestivă a AZA este rapidă și completă. $T_{1/2}$ = 24 ore. Traversează bariera placentară. Este transformată în *6-mercaptopurină* (metabolitul activ), sub acțiunea hipoxantin-guanin-fosforibosil-transferazei (HGPRT). Xantinoxidaza transformă AZA în acid thiopurinic, metabolitul inactiv. Eliminarea este esențialmente urinară, sub formă de acid thiouric, inactiv, dar cu toxicitate hematologică.

21.2.2.3. Indicații:

AZA se utilizează în asociere cu sau în continuarea corticoterapiei, în caz de corticorezistență sau corticodependență. Indicațiile sale cele mai frecvente sunt:

- Hepatite autoimune, în asociere cu corticoterapia;
- Poliartrită reumatoidă severă (se obțin ameliorări în 20-30%, permițând reducerea corticoterapiei);
- LES – în formele severe; permite sistarea CYC și reducerea corticoterapiei;
- Unele dermatomiozite și polimiozite: formele corticorezistente pot beneficia de un tratament cu AZA, dar eficacitatea sa pare inferioară metotrexatului; în schimb este o bună soluție dacă se urmărește reducerea dozelor de corticoizi;
- Sindromul Goodpasture: în asociere cu corticoterapia;
- Trombocitopenii și anemii hemolitice autoimune;
- Forme severe de policondrită atrofiantă, mai ales cu afectare renală;
- Sindromul Churg-Strauss, când corticoterapia este insuficientă, sau în formele corticorezistente;
- Boala Behçet, mai ales în formele oculare;
- Uveite autoimune;
- Boala Crohn, pentru prevenirea recăderilor;
- Crioglobulinemii simptomatice, indiferent de etiologie.

21.2.2.4. Contraindicații:

- Sarcina (contraindicație relativă, nu au fost demonstrate efecte teratogene) și alăptarea;
- Alergia la AZA.

21.2.2.5. Precauții:

- Evitarea expunerii la soare;
- Diminuarea posologiei în caz de insuficiență hepatică sau renală;
- Diminuarea posologiei în cazul asocierii cu allopurinol;
- Supraveghere hematologică și hepatică.

21.2.2.6. Mod de administrare:

AZA se administrează aproape exclusiv pe cale orală (cp. de 25 și 50 mg). Doza uzuală: 1-2,5 mg/kg/zi, în 1-3 prize.

21.2.2.7. Efecte adverse:

În general, AZA este bine tolerată la doze < 2,5 mg/kg/zi.

- *Toxicitatea digestivă.* Greţurile şi vărsăturile sunt cele mai frecvente. Mai rar, pot apare: ulceraţii bucale, dureri abdominale, diaree. Tratament: simptomatic, igienă bucală, administrarea AZA în timpul meselor.
- *Toxicitatea hematologică* (neutropenie) este reversibilă după reducerea posologiei. Au mai fost descrise trombocitopenii şi anemii. Toxicitatea hematologică survine în 50% din cazuri şi este singurul efect advers ce limitează doza. Tratament: supraveghere hematologică lunară, reducerea dozei dacă GA < 2.500/mm^3, sau trombocitopenie <130.000/mm^3.
- *Alergia la AZA* este un efect advers rar, dar grav, posibil letal. Se manifestă prin febră, hipotensiune şi oligurie. Tratament: oprirea administrării, măsuri simptomatice.
- *Hepatita şi pancreatita* sunt excepţionale. Tratament: supravegherea transaminazelor lunar. Citoliza regresează după diminuarea dozelor.
- *Oncogeneza.* La pacienţii cu transplante de organe, dar nu şi la cei cu boli autoimune, trataţi cu AZA, s-a observat o incidenţă crescută a bolilor limfoproliferative şi a cancerelor cutanate. La ambele categorii de pacienţi a fost descrisă o frecvenţă mai mare a cancerului de col uterin şi a leucemiei acute mieloblastice.

21.2.3. Micofenolatul de mofetil

21.2.3.1. Mecanism de acţiune:

Micofenolatul de mofetil (MMF) este un ester al acidului micofenolic, care este şi metabolitul său activ. Acidul micofenolic *inhibă inozin-monofosfat-dehidrogenaza* (IMPD), o enzimă implicată în sinteza bazelor purinice. Rezultă blocarea sintezei de ADN şi ARN, mai ales la nivelul limfocitelor T şi B (acestea fiind strict dependente de calea IMPD, în vreme ce alte celule dispun de căi alternative). Astfel, MMF *inhibă selectiv proliferarea limfocitelor T şi B şi producţia de anticorpi.* În plus, inhibă sinteza unor citokine şi molecule de adeziune.

21.2.3.2. Indicaţii certe:

- *Transplantul renal, cardiac şi hepatic* – pentru prevenirea rejetului, împreună cu corticoizi şi ciclosporină.

21.2.3.3. Indicaţii probabile:

- Transplant de pancreas;
- Nefrologie: glomerulonefrite primitive: leziuni minime, GSFS, nefropatia membranoasă, nefropatia cu IgA;
- Dermatologie: psoriazis sever, dermatită atopică, lichen plan, pemfigus, pyoderma gangrenosum, eritem multiform recurent, urticarie refractară;
- Boli autoimune sistemice: LES, sclerodermie, vasculite asociate cu ANCA,

boala Behçet, arterita Takayasu, dermatomiozită, polimiozită, sarcoidoză;
- Gastroenterologie: boala Crohn;
- Neurologie: miastenia gravis, scleroză multiplă.

21.2.3.4. Posologie:

Prezentare: cps 250 mg, cp 500 mg, sol. buvabilă 200 mg/ml, fiole 500 mg.

Dozele: în transplantul renal, 1 g × 2/zi; în transplantul cardiac, 1,5 g × 2/zi; în transplantul hepatic, 1-1,5 g × 2/zi; doze variabile în alte situații (de obicei, 1-3 g/zi).

21.2.3.5. Efecte adverse:

- *Tulburări digestive* (36%): diaree, constipație, dureri epigastrice, vărsături;
- *Tulburări urinare* (40%): micțiuni imperioase, polakiurie, disurie, hematurie;
- Insomnie, cefalee;
- Dureri dorsale, toracice, musculare, articulare;
- Infecții (oportuniste, CMV);
- Tulburări metabolice: hipercolesterolemie, hiperglicemie;
- Toxicitate hematologică (anemie, neutropenie, trombocitopenie) – mult mai rară decât în cazul AZA.

Spre deosebire de metotrexat, AZA şi CsA, este *lipsit de toxicitate hepatică şi renală şi are un risc carcinogen mult mai mic.*

21.2.3.6. Contraindicaţii:

- Alergie la MMF/acid micofenolic;
- Sarcină (efecte teratogene demonstrate la animale de experiență).

21.2.4. Ciclosporina

21.2.4.1. Mecanism de acţiune:

Ciclosporina A (CsA) *inhibă calcineurina*, o enzimă ce activează NFAT (*nuclear factor of activated T cells*), care la rândul său activează transcripția genelor a numeroase citokine, în special *IL-2*. Ca urmare, CsA inhibă proliferarea LT *helper*.

21.2.4.2. Indicaţii:

- Grefe de organe şi țesuturi – prevenirea şi tratamentul rejetului;
- Grefa de măduvă osoasă – prevenirea rejetului; prevenirea şi tratamentul reacției de "grefă contra gazdă";
- Sindroame nefrotice corticodependente şi corticorezistente – GLM şi GSFS primitive – pentru inducția şi menținerea remisiunii sau pentru menținerea unei remisiuni induse de corticoizi (permite reducerea sau chiar oprirea corticoterapiei);
- Psoriazis – forme extinse, severe;
- Poliartrita reumatoidă – forme active, severe;
- Dermatita atopică – forme severe la adult.

21.2.4.3. Contraindicaţii:

- Alergie la ciclosporină;
- În nefropatiile glomerulare: infecţii necontrolate, tumori maligne evolutive sau în antecedente;
- De evitat în sarcină (efect asupra fătului nu este cunoscut).

21.2.4.4. Posologie:

Prezentare: soluţie buvabilă fl. 50 ml, 100 mg/ml; cps. (microemulsie) 10, 25, 50, 100 mg; ampule injectabile.

- În transplantul renal: Doza iniţială = 6-15 mg/kg/zi. Doza de întreţinere = 2-6 mg/kg/zi. Posologia se adaptează în funcţie de ciclosporinemie (T_0) şi de raportul eficacitate/toleranţă;
- În glomerulonefrite: Doza iniţială = 3-5 mg/kg/zi. Doza se ajustează individual, în funcţie de eficacitate (proteinurie) şi de funcţia renală (creatininemie), urmărind doza minimă eficace. Se întrerupe în caz de ineficacitate după 3 luni.

21.2.4.5. Efecte adverse:

- *Insuficienţă renală acută* – reversibilă, doză-dependentă (poate simula o criză de rejet la pacientul cu transplant renal) – sau *cronică* (fibroză interstiţială);
- *Hipertensiune arterială*;
- Sindrom de colestază tranzitoriu;
- Creşterea uricemiei (eventual criză de gută);
- Dislipidemie;
- Tremurături ale extremităţilor;
- Hipertricoză;
- Hipertrofie gingivală (favorizată de o igienă bucală deficitară şi de asocierea cu dihidropiridine);
- Tulburări digestive (anorexie, greaţă, vărsături, diaree).

21.2.5. Tacrolimus

21.2.5.1. Mecanism de acţiune:

Tacrolimus (numit iniţial FK 506) este un medicament antibiotic din grupa macrolidelor lactone, izolat dintr-o ciupercă japoneză de sol, *Streptomyces tsukubaensis*. Are acelaşi mecanism de acţiune ca ciclosporina, dar este de 10 până la 100 ori mai potent.

21.2.5.2. Indicaţii:

- Grefe de organe şi ţesuturi – prevenirea şi tratamentul rejetului;
- Glomerulonefrite primitive rezistente la terapia imunosupresoare convenţională sau cu recăderi frecvente – pentru inducţia şi menţinerea remisiunii în asociere cu doze mici de corticosteroizi.

- Psoriazis – forme extinse, severe;
- Poliartrita reumatoidă – forme active, severe;
- Uveită refractară;
- Dermatita atopică – forme severe la adult şi copil.

21.2.5.3. Contraindicaţii:

- Alergie la tacrolimus;
- În nefropatiile glomerulare: infecţii necontrolate, tumori maligne evolutive sau în antecedente;

21.2.5.4. Posologie:

Prezentare: fiole de 1 ml, conţinând 5 mg tacrolimus/ml (doar pentru adminisrare intravenoasă); cps. 0,5, 1, 5 mg;

- În transplantul renal: Doza iniţială = 0,1-0,3 mg/kg/zi. Posologia se adaptează în funcţie de tacrolinemie (T_0) şi de raportul eficacitate/toleranţă;
- În glomerulonefrite: Doza iniţială = 0,05 mg/kg/zi. Doza se ajustează individual, în funcţie de eficacitate (proteinurie) şi de funcţia renală (creatininemie), urmărind doza minimă eficace. Se întrerupe în caz de ineficacitate după 3 luni.

21.2.5.5. Efecte adverse:

- *Insuficienţă renală acută* – reversibilă, doză-dependentă, prin vasoconstricţie sau toxicitate tubulară (poate simula o criză de rejet la pacientul cu transplant renal) – sau *cronică* (fibroză interstiţială);
- Hipertensiune arterială;
- Hiperkaliemie;
- Hipertrofie miocardică
- Diabet zaharat;
- Dislipidemie;
- Tremurături ale extremităţilor;
- Neurotoxicitatea (tremor, convulsii, halucinatii, psihoze, coma
- Tulburări digestive (anorexie, greaţă, vărsături, diaree).

21.3. ANTICORPII MONOCLONALI

21.3.1. Rituximab

1.3.1.1. Mecanism de acţiune:

Rituximab este un *Ac monoclonal himeric anti-CD20*, un Ag de suprafaţă al limfocitelor B, exprimat numai pe celulele pre-B şi B mature. Antigenul CD20 reglează o etapă precoce în procesul de iniţiere a ciclului celular şi a diferenţierii

celulare. Rituximab induce o *depleție selectivă tranzitorie a subpopulației B CD20+*, prin trei mecanisme ipotetice: citotoxicitatea dependentă de complement (CDC), citotoxicitatea celulară Ac-dependentă (ADCC) și stimularea apoptozei. Depleția celulelor B poate fi o terapie imunosupresoare eficientă, atât prin reducerea sau abolirea producției de anticorpi, cât și prin anularea rolului celulei B ca celulă prezentatoare de (auto)-Ag.

21.3.1.2. Indicații certe:

- *limfoame cu celule B* (non-Hodgkin),
- *poliartrita reumatoidă.*

21.3.1.3. Indicații posibile (experimentale):

- *boli autoimune*: purpura trombocitopenică trombotică, anemii hemolitice autoimune, miastenia gravis, LES, vasculitele asociate cu ANCA, nefropatia membranoasă primitivă,
- *transplantul renal*: protocoale de desensibilizare, prevenirea și tratamentul rejetului acut, tratamentul bolilor limfoproliferative post-transplant.

21.3.1.4. Posologie:

Rituximab este condiționat în flacoane de 100 mg sau 500 mg. În poliartrita reumatoidă (și în alte boli autoimune), doza uzuală este 1 g I.V., care se repetă după două săptămâni. Prețul de cost este ridicat (aproape 3.000 $ pentru 500 mg).

21.3.1.5. Efecte adverse:

Febra se întâlnește cel mai frecvent (43%), urmată de *hipotensiune* (10%) și *bronhospasm* (8%). Alte efecte adverse posibile sunt: frisoane, cefalee, greață, vărsături, rinită. Acestea survin, de regulă, în timpul perfuziei I.V. și se remit după oprirea sau încetinirea ritmului acesteia. Efecte adverse mai rare, dar severe, pot fi: neutropenie, trombocitopenie, aritmii cardiace, angor, infarct miocardic, sindrom de detresă respiratorie acută, șoc cardiogen.

21.3.2. Infliximab

Ac anti-TNFα, *infliximab* (un Ac monoclonal anti-TNF) și *etanercept* (o proteină de fuziune recombinantă anti-receptor pentru TNF) sunt indicați actualmente în: poliartrita reumatoidă, bolile inflamatorii cronice intestinale, boala Behçet, boala Still și vasculitele cu ANCA. Au mai fost testate în unele studii mici, cu rezultate promițătoare, în nefropatia membranoasă primitivă. Dintre efectele adverse cele mai frecvente fac parte infecțiile (tuberculoza) și inducția unor manifestări autoimune (lupus medicamentos).

21.3.3. Eculizumab

Eculizumab este un Ac monoclonal ce se leagă de *factorul C5 al complementului*, blocând astfel progresia cascadei complementului la acest nivel. Este aprobat în SUA

pentru nefropatia membranoasă idiopatică, cu statutul de „medicament orfan" (medicament a cărui cercetare este încurajată de guvern, fiind prea scumpă şi neprofitabilă pentru companiile farmaceutice).

21.3.4. Belimumab

Belimumab (Benlysta®; Lymphostat B®) este un Ac monoclonal care recunoaşte şi inhibă în special activitatea biologică a proteinei BlyS, stimulatorului limfocitelor B. BlyS este un membru al superfamiliei TNF şi protejează limfocitul B autoreactiv de apoptoză, prin hiperexpresia genelor antiapoptotice bcl-1 şi bcl-2 dar şi prin blocarea expresia genelor proapoptotice. BlyS este necesară pentru ca limfocitele B să se transforme în plasmocite, producătoare de anticorpi. Este indicat ca tratament asociat la pacienţii cu LES activ, cu grad înalt de activitate a bolii în pofida terapiei imunosupresoare standard.

21.3.5. Epratuzumab

Epratuzumab un anticorp monoclonal care se leagă specific de CD22, un antigen de suprafaţă a anumitor tipuri de limfocite. CD-22 aparţine superfamiliei de Ig şi se leagă de acidul sialic de pe suprafaţa celulelor hematopoietice; rolul său nu este pe deplin înţeles, dar pare implicat în dezvoltarea, funcţionarea şi supravieţuirea limfocitului B.

Şi-a dovedit eficienţa în studii de fază II la pacienţii cu LES rezistent la terapia imunosupresoare clasică; Un studiu de fază III cu epratuzumab la pacienţii cu LES a fost iniţiat în dec 2010.

De asemenea a demonstrat o bună securitate, tolerabilitate şi eficacitate clinică la pacienţii cu limfom non-Hodgkins şi la cei cu sindrom Sjogren.

21.3.6. Abatacept

Abatacept este un receptor solubil recombinat, complet umanizat, compus din domeniul extracelular al antigenului 4 asociat limfocitului T citotoxic (CTLA4) şi fragmentul Fc al molecule de IgG1.

Este primul reprezentant al unei noi clase de agenţi biologici care ţintesc modularea activării limfocitului T. Abataceptul se leagă de CD80/86 de pe celula prezentatoare de antigen, blocând activarea limfocitului T. Prin acţiunea sa selectivă asupra CD80/86, abataceptul permite activarea pe alte căi, astfel încât activarea limfocitului T nu este complet compromisă. A fost studiat cu rezultate promiţătoare în terapia poliartritei reumatoide; există studii mici, parţial favorabile şi în tratamentul LES; un trial de fază de curând iniţiat.

Bibliografie selectivă

- Boletis J. N. New trends in the treatment of glomerular diseases. 7th BANTAO Congress, 2005.

- Adrenal Cortical Steroids. In *Drug Facts and Comparisons*. 5th ed. St. Louis, Facts and Comparisons, Inc.:122-128, 1997.
- Calmus Y. *et al.* La ciclosporine et ses indications: de la théorie à la pratique. Novartis Pharma S.A., 1999.
- Chrousos G. P. Mechanisms of action, p. 1198-1200. In: Boumpas DT, moderator. Glucocorticoid therapy for immune mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993; 119:1198-1208.
- Hachulla E. Corticothérapie par voie générale, p.209-222. En *E. Hachulla et P-Y. Hatron. Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson, Paris, 2000.
- Helfer E. L., Rose L. I. Corticosteroids and adrenal suppression: characterizing and avoiding the problem. *Drugs* 1989;38(5):838-845.
- Javaid B., Quigg R. J. Treatment of glomerulonephritis: will we ever have options other than steroids and cytotoxics? *Kidney Int* 2005; 67(5):1692-703.
- McEvoy G. K., Litvak K., Welsh O. H. *et al*, eds. American Hospital Formulary Service Drug Information, Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists 1997; 2344-2353.
- Nesbitt L. T. Minimizing complications from systemic glucocorticoid use. *Dermatol Clin* 1995;13(4):925-938.
- Pescovitz M. D. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006; 6:859-866.
- Queyrel V. Cyclophosphamide, p. 231-240 et Azathioprine, p. 251-255. En *E. Hachulla et P-Y. Hatron. Détecter les maladies systémiques auto-immunes*. Masson, Paris, 2000.
- Venetz J. P., Barbey F., Halabi G. Place du mycophénolate mofétil dans le traitement des glomérulopathies. *Rev Med Suisse* 2003; 574.

CAPITOLUL 22

RINICHIUL ŞI MEDICAMENTELE

Numeroase medicamente şi metaboliţii lor sunt eliminate prin rinichi, fie prin filtrare glomerulară, fie prin secreţie tubulară sau prin combinarea ambelor mecanisme. În anumite condiţii patologice (insuficienţă renală acută, boală renală cronică, pacienţi hemodializaţi) sau fiziologice (vârstă înaintată, situaţie în care populaţia nefronică este redusă), tratamentul cu anumite medicamente va trebui adaptat. Aceasta se poate realiza fie prin **diminuarea dozei**/priză, fie prin **alungirea intervalului** dintre prizele de medicamente.

22.1. FACTORI FAVORIZANŢI PENTRU INDUCEREA UNOR EFECTE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR LA NIVEL RENAL

Aceşti factori sunt reprezentaţi de:

- *Vascularizaţia bogată a rinichiului.* Fluxul sangvin renal (FSR) reprezintă 20% din debitul cardiac (DC), în timp ce ţesutul renal reprezintă < 1% din greutatea corporală. Raportul FSR /masa de ţesut (4 ml/g) este crescut, în special în cortex care primeşte > 90% din FSR şi este cel mai expus la substanţele nefrotoxice.
- *Arhitectonica vascularizaţiei renale.* Capilarele glomerulare reprezintă suprafaţa de filtrare cea mai întinsă şi au presiunea de filtrare cea mai crescută din toate sistemele capilare ale organismului.
- *Prin mecanismul de contracurent,* în regiunea papilo-medulară, concentraţia substanţelor dizolvate este foarte crescută.
- *Consum mare de oxigen.* Acesta explică sensibilitatea rinichiului la agenţii care produc hipoxie tisulară.
- *Implicarea rinichiului în numeroase activităţi enzimatice.*

22.2. MECANISME DE ACŢIUNE IMPLICATE ÎN REALIZAREA EFECTELOR ADVERSE ALE UNOR MEDICAMENTE

Sunt reprezentate de:

- toxicitate directă similară celei din supradozare (de exemplu, aminoglicozidele, cefalosporinele, Acetaminofen, metale grele, substanţele de contrast iodate etc.);
- reacţie imunologică de tipul III (la nivelul interstiţiului sau, mai rar, al glomerulului) manifestată sub forma unei glomerulonefrite sau a unei angeite de hipersensibilitate (de exemplu: D-penicilamina, Izoniazida, sulfonamidele, allopurinol etc. – produc vasculite la nivel renal; peniciline, fenitoina, Allopurinol, sulfonamide etc. – produc nefrite interstiţiale; Hidralazina, Procainamida, Sulfasalazina – produc lupus eritematos indus medicamentos);
- unele substanţe farmacologic active pot antrena o cristalurie prin precipitarea în lumenul tubular (de exemplu, sulfonamidele, medicamentele uricozurice, medicamentele citotoxice etc.);
- unele medicamente pot avea consecinţe funcţionale prin alterarea hemodinamicii renale (de exemplu: blocantele canalelor de calciu, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, AINS).

Unele medicamente pot acţiona prin mai multe mecanisme, de exemplu, sărurile de aur. Complexitatea acestor pacienţi şi prezenţa frecventă a comorbidităţilor impun asocieri medicamentoase care pot să cumuleze sau să antagonizeze efectele lor secundare.

22.3. PARTICULARITĂŢI DE FARMACOCINETICĂ IMPLICATE ÎN EFECTELE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR, LA NIVEL RENAL

Insuficienţa renală poate modifica cinetica medicamentelor, intervenind în toate etapele acesteia, reprezentate de: transportul plasmatic şi transmembranar al medicamentelor, absorbţia, distribuţia, metabolismul şi eliminarea, cât şi efectele farmacodinamice ale medicamentelor (efecte primare, efecte secundare, efecte toxice).

Particularităţi de farmacocinetică

22.3.1. Transportul medicamentelor

22.3.1.1. Transportul plasmatic al medicamentelor

După ce medicamentul a pătruns în compartimentul sangvin, acesta este vehiculat în organism sub două forme:

- forma legată de proteinele plasmatice şi elementele figurate;
- forma liberă, nefixată, singura capabilă să difuzeze în ţesuturi şi să fie eliminată. Această fracţiune liberă corespunde fracţiunii farmacologic active.

Fracţiile libere: ajung rapid la locul de acţiune, prezintă acţiune rapidă, foarte intensă, de scurtă durată, se elimină rapid (prin filtrare glomerulară). Fracţiile

legate de proteinele plasmei ajung lent la locul de acţiune, prezintă acţiune cu durată medie sau lungă, se elimină lent (prin mecanisme tubulare renale) şi constituie un "biodepozit dinamic" de medicament.

Legătura cu proteinele plasmatice limitează perioada de latenţă, intensitatea efectului şi eliminarea principiului activ.

La pacienţii cu insuficienţă renală, legarea medicamentelor acide de proteinele plasmatice este redusă, în timp ce legarea medicamentelor bazice nu este influenţată sau poate fi, uneori, micşorată. Este posibil ca scăderea legării de proteinele plasmatice să fie produsă din cauza hipoalbuminemiei. În plus, există şi un efect de competiţie ca urmare a acumulării unor metaboliţi acizi care pot deplasa medicamentele acide de pe proteinele plasmatice. În insuficienţa renală pot să apară şi modificări conformaţionale ale locurilor de legare pe proteinele plasmatice de transport.

În insuficienţa renală (IR) legătura cu proteinele plasmatice este diminuată, pentru cea mai mare parte din medicamente – vezi tabelul 1.

Tabelul 1. Principalele medicamente
a căror legare de proteinele plasmatice este diminuată în insuficienţa renală.

Beta-lactamine	Furosemid	Warfarine
Digitalice	Insulina	Nifedipină
Sulfametoxazol	Morfina	Propranolol
Barbiturice	Fenilbutazonă	Sulfadiazină
Fibraţi	Acid valproic	Pentobarbital
Diazepam	Salicilaţi	Triamteren
Diazoxid	Tiroxină	Doxiciclina

22.3.2. Absorbţia

În administrarea orală, absorbţia unui medicament depinde de caracteristicile fizico-chimice ale moleculei (hidrosolubilitate sau liposolubilitate, gradul de hidratare, pH gastric, etc.). În insuficienţa renală, absorbţia digestivă poate fi mai mult, mai puţin sau deloc modificată. Bolnavii cu insuficienţă renală prezintă tulburări digestive care pot influenţa absorbţia şi biodisponibilitatea medicamentelor. În cazul insuficienţei renale, efectul primului pasaj este diminuat, iar unele medicamente prezintă absorbţie mai mare (de exemplu, Propranololul). Totuşi, unele prescripţii medicamentoase, curent utilizate la insuficienţii renali, pot perturba mult absorbţia digestivă a medicamentelor: geluri de aluminiu, săruri de calciu, răşini schimbătoare de ioni, pansamente gastrice. La pacienţii dializaţi, s-a constatat o reducere cu 25% a absorbţiei intestinale a Ketoconazolului, comparativ cu persoanele sănătoase.

22.3.3. Distribuţia

Volumul de distribuţie

Medicamentul se distribuie în diferite organe şi ţesuturi din organism, în funcţie de importanţa irigării lor şi a lipofiliei substanţei. Volumul de distribuţie poate varia în

funcţie de anumite stări fiziologice (vârstă, sarcină) sau patologice (insuficienţa hepatică, renală, cardiacă, obezitate sau boli inflamatorii).

Distribuţia unui medicament în organism poate fi modificată la pacientul uremic, când spaţiile de difuziune au suferit modificări. Astfel, anemia joacă un rol important pentru anumite substanţe care penetrează în hematii (ex.: pentru Gentamicină, unii autori au arătat creşterea concentraţiei plasmatice când hematocritul scade). La fel, modificările spaţiilor lichidiene în tulburările de hidratare (deshidratare sau hiperhidratare) pot modifica volumul de distribuţie. În cazul Digoxinului, reducerea volumului de distribuţie la pacienţii cu insuficienţă renală gravă justifică reducerea cu 30-50% a dozei de încărcare.

22.3.4. Metabolismul

Majoritatea medicamentelor suferă în organism fenomene metabolice a căror finalitate este de a creşte hidrofilia moleculei pentru a favoriza eliminarea lor. Ficatul şi rinichiul sunt cele două căi principale de eliminare a unui medicament. Prin metabolizare, unele medicamente formează metaboliţi cu activitate farmacologică, care se pot acumula în organism la pacienţii cu IR, producând efecte toxice la doze terapeutice. De exemplu, Rifampicina, Clofibratul, Sulfamidele, Procainamida. Aceasta impune o reducere a dozelor sau o creştere a intervalului dintre admnistrări.

Reacţiile enzimatice sunt în principal hepatice: reacţii de oxidare, reducere, hidroliză, conjugare (sulfatare, acetilare). Majoritatea proceselor de oxidare şi glicurono-conjugarea nu sunt modificate în IR. În IR este încetinită acetilarea care intervine în metabolismul diverselor medicamente: sulfamide, Izoniazida şi Hidralazina. Insuficienţa renală modifică de asemenea procesul de hidroliză, ceea ce explică încetinirea inactivării Procainei şi a anestezicelor locale, la bolnavul uremic.

22.3.5. Eliminarea

Eliminarea renală a unui medicament poate fi apreciată prin timpul de înjumătăţire (demi-viaţa), definit ca timpul necesar pentru diminuarea la jumătate a concentraţiei plasmatice a principiului activ al medicamentului. Ea se corelează cu constanta de eliminare Ke.

Eliminarea renală a medicamentelor şi metaboliţilor lor se efectuează prin diferite mecanisme:

- filtrare glomerulară (FG), interesează doar fracţia liberă;
- reabsorbţia tubulară;
- secreţie tubulară.

În funcţie de procesele implicate în eliminarea renală, clearance-ul medicamentului va putea fi inferior (FG + reabsorbţie tubulară) sau superior (FG + secreţie tubulară ± reabsorbţie tubulară) clearance-ului de creatinină.

În insuficienţa renală, clearance-ul medicamentelor cu eliminare urinară diminuă, în funcţie de scăderea FG. În absenţa adaptării tratamentului, în caz de IR, se produce o acumulare plasmatică şi tisulară de medicament, adesea urmată de efecte toxice. De exemplu, anuria creşte timpul de înjumătăţire al penicilinei G la

10 ore, de aceea doza de medicament administrată trebuie ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală şi la cei dializaţi.

Cunoscând valoarea FG, se poate cunoaşte, pentru un medicament dat, cu ajutorul nomogramelor, constanta sa de eliminare şi timpul de înjumătăţire plasmatic şi adapta astfel posologia medicamentului în funcţie de gradul IR.

22.3.6. Transportul transmembranar al medicamentelor

Transportul transmembranar al medicamentelor poate fi pasiv (nu necesită energie): difuzie pasivă transmembranar; filtrare (trecere prin pori transmembranari) pentru apă, şi molecule mici; difuzie facilitată (mediată prin molecule transportoare), în sensul gradientului de concentraţie (pentru glucoză etc.), sau poate fi transport activ (este selectiv, saturabil, are nevoie de o sursă de energie şi poate funcţiona împotriva gradientului de concentraţie): pinocitoza (pentru proteine şi alte molecule mari), transcitoza (de exemplu, transportul la nivelul hepatocitelor).

22.4. PARTICULARITĂŢI DE FARMACOCINETICĂ ŞI FARMACODINAMIE LA PACIENŢII RENALI

22.4.1. Eliminarea medicamentelor la persoanele cu epurare extrarenală (EER)

Diferitele procedee de EER au o eficacitate diferită. În plus, valorile de eliminare variază în funcţie de dializoarele utilizate, permeabilitatea membranei, debitele sangvine şi dializat.

În cursul dializei, moleculele din soluţie părăsesc compartimentul sangvin prin difuziune, traversând o membrană semipermeabilă, după un gradient de concentraţie. Peritoneul, din cauza unui flux sangvin şi de dializat slab (şi nu datorită unei permeabilităţi membranare reduse) nu permite să depăşească un clearance de 8 ml/min în dializa peritoneală (DP). Diferenţa de eficacitate este frapantă dacă se compară DP cu HD convenţională pe membrană celulozică. Trebuie să ţinem cont însă că DP este o metodă continuă, în timp ce o şedinţă de HD nu durează decât 4-6 ore. Membranele înalt permeabile şi dializa cu flux mare permit creşterea clearance-ului medicamentelor cu greutate moleculară mare. Schimburile convective sunt în mod particular importante în ceea ce priveşte moleculele mari, care sunt cel mai bine epurate prin hemofiltrare şi hemodiafiltrare.

În general, moleculele excretate în principal prin FG au un clearance crescut în dializă. Acelea care necesită un transport sau un metabolism tubular au un clearance mult mai dificil de estimat. Un medicament este considerat "dializabil" dacă EER permite să se elimine într-un timp destul de scurt un procentaj important din doza administrată. Când se fac prescripţii la pacientul dializat trebuie avute în vedere vârsta, spaţiul de distribuţie, legătura cu proteinele plasmatice, insuficienţa hepatică, metabolismul şi clearance-ul extrarenal.

Într-un număr de cazuri, în particular în cazul antibioticelor, eliminarea

"excesivă" în cursul şedinţei de dializă impune prescrierea la sfârşitul şedinţei, eventual ghidată printr-un dozaj plasmatic rezidual al medicamentului. Trebuie reţinut că o legare puternică de proteinele plasmatice împiedică eliminarea unui medicament prin EER. La fel, un medicament care se distribuie rapid în spaţiul extravascular, după administrarea sa, nu va putea fi dializat.

Efectele toxice ale medicamentelor se pot manifesta imediat ce clearance-ul de creatinină este <50 ml/min, cu un risc care devine major în stadiul de BCR terminală.

Regulile de prescriere trebuie să urmărească evitarea apariţiei efectelor toxice şi asigurarea eficacităţii terapeutice. Pentru aceasta sunt necesare:

- evaluarea gradului insuficienţei renale;
- supravegherea, dacă este posibil, a nivelurilor serice ale medicamentului (aminoglicozide, digitalice), măsurând vârful de concentraţie şi nivelul rezidual;
- în caz de pluriterapie, cercetarea sistematică a eventualelor interacţiuni medicamentoase;
- să se aplice aceleaşi principii la subiecţii vârstnici.

22.4.2. Particularităţi de farmacodinamie în insuficienţa renală

Fixarea substanţei sau a unui metabolit activ pe o macromoleculă membranară specifică este responsabilă de activitatea farmacologică. Această activitate variază după afinitatea faţă de receptori, gradul de reversibilitate a legăturii, cantitatea din principiu sau metabolitul activ, numărul de receptori.

La pacienţii uremici s-a observat o exagerare a efectelor anumitor medicamente, chiar în absenţa acumulării lor în organism, sau a modificării legăturii cu proteinele plasmatice. Aceasta s-ar putea explica printr-o creştere a sensibilităţii anumitor receptori farmacologici.

Narcoticele şi sedativele (Fenobarbitalul şi Clorpromazina) au, la pacienţii cu insuficienţă renală, o acţiune mai profundă şi mai prelungită decât la subiectul normal. Se observă deasemenea o sensibilitate marcată la acţiunea hipoglicemiantă a sulfonilureei, în absenţa oricărei retenţii a medicamentului; aceasta ar putea fi explicată printr-o diminuare a mecanismelor de răspuns la stimuli hipoglicemianţi.

22.4.3. Adaptarea posologiei la pacientul cu insuficienţă renală

În IR, atunci când este posibil, se vor folosi medicamente a căror farmacocinetică nu este influenţată de afecţiunea renală şi care au un indice terapeutic larg. În alte situaţii se vor folosi nomograme sau calcule matematice simple pentru a determina regimul de administrare. În situaţii dificile, trebuie măsurată concentraţia plasmatică de medicament (dacă este posibil).

La iniţierea tratamentului, poate fi administrată pacientului doza de încărcare obişnuită. Adaptarea ulterioară a posologiei se face în două modalităţi:

- metoda dozei: diminuarea dozei administrate în funcţie de diminuarea clearance-ului, cu intervalul de administrare păstrat;

- metoda intervalului: doza unitară conservată, dar cu creşterea intervalului între două administrări.

Cele două metode (doza şi intervalul) dau rezultate identice. Alegerea metodei este ghidată după modul de acţiune a medicamentului.

Pentru medicamente al căror efect terapeutic este legat de concentraţiile plasmatice, un gradient important între extremele de concentraţie antrenează o mare variaţie a efectului, ceea ce constituie, în anumite cazuri, un inconvenient evident (de exemplu, antihipertensive, anticoagulante, hipoglicemiante). În aceste condiţii, metoda dozei care diminuă gradientul de concentraţie şi deci variaţiile efectului, este optimală. În schimb, diminuarea gradientului de concentraţie este defavorabilă în cazul medicamentelor care acţionează prin intermedierea „peak"-urilor de concentraţie crescute, de exemplu anumite antibiotice cu efect dependent de doză. În aceste cazuri, metoda intervalului, care respectă gradientele de concentraţie, este preferabilă.

Atunci când este posibil, se recomandă supravegherea nivelurilor serice ale medicamentelor. Reevaluarea strânsă a dozelor de medicamente va fi cu atât mai strictă, cu cât disfuncţia renală este mai severă, durata tratamentului este prelungită sau când există co-medicaţie susceptibilă de a induce interacţiuni medicamentoase. Efectele secundare ale medicamentelor în insuficienţa renală trebuiesc cercetate sistematic în caz de:

- creştere a retenţiei azotate în condiţiile unor tratamente cu corticoizi şi cu cicline (exceptând doxiciclina şi minociclina) fără modificarea filtrării glomerulare;
- antihipertensive, ca beta-blocantele, care pot provoca hipotensiune; IECA sunt, în general, bine toleraţi în afara cazurilor de stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză unilaterală pe rinichi unic funcţional şi în caz de deshidratare şi hipovolemie (insuficienţă cardiacă, sindrom nefrotic, ciroză, hemoragie); IECA pot să scadă debitul filtrării glomerulare; în aceste circumstanţe, există o stimulare a sistemului renină-angiotensină, angiotensina II are efect vasoconstrictor asupra arteriolelor eferente, prezervând debitul filtrării glomerulare; IECA inhibă această reglare fiziologică şi pot antrena o insuficienţă renală funcţională;
- antiinflamatoarele nesteroidiene pot agrava rapid o IR minimă, mai ales la un subiect vârstnic şi în caz de hipovolemie; ele acţionează prin inhibiţia sistemului prostaglandinelor;
- alte efecte secundare sunt reprezentate de: hiponatremie, supraîncărcare sodată (răşini schimbătoare de ioni), hiperkaliemie (spironolactonă), hipoglicemie (sulfoniluree), acidoză lactică (biguanide);
- efecte extra-renale, în special, neuro-senzoriale: encefalopatie cu dizartrie, mioclonii, tulburări confuzionale (metoclopramida), crize convulsive, sindroame extrapiramidale (Amikacina), miopatii (Clofibrat), ototoxicitate (Gentamicina), neuropatie (Colchicina).

Administrarea oricărui medicament la pacienţii cu boală renală cronică trebuie să fie precedată de o informare corectă a medicului asupra eventualelor efecte nedorite sau reacţii adverse posibile; informaţiile vor fi transmise într-o formă inteligibilă pacientului.

22.5. MEDICAMENTELE POT DETERMINA ÎN ANUMITE CONDIŢII, APARIŢIA UNOR NEFROPATII MEDICAMENTOASE

O nefropatie medicamentoasă poate fi evocată în fața unei insuficiențe renale acute sau cronice. Toate structurile rinichiului pot fi atinse în cursul nefropatiilor medicamentoase. Medicamentele acționează prin toxicitate directă, prin mecanism imuno-alergic, prin obstrucție tubulară şi/sau diminuarea debitului sangvin renal.

22.5.1. Nefropatii glomerulare medicamentoase (vezi capitolul *„Nefropatii glomerulare"*)

- *Glomerulonefrita extra-membranoasă*

Se descriu glomerulopatii extramembranoase, prin depozite de complexe Ag/Ac pe versantul extern al MBG. Pot apărea după: săruri de aur, D-penicilamina, captopril, săruri de mercur. Leziunile pot regresa la oprirea medicamentului.

- *Nefropatii glomerulare cu leziuni glomerulare minime*

Pot complica tratamentele cu antiinflamatoare nesteroide, care de obicei asociază un sindrom nefrotic şi o IRA cu diureză conservată. Regresează la oprirea tratamentului.

22.5.2. Nefropatii tubulo-interstiţiale acute

Necroză tubulară acută (NTA) prin efect toxic direct:

- Produşi de contrast iodați

Sunt responsabili de IRA, după colecistografie, UIV, angiografie renală sau extrarenală, scanner cu injecția de produşi de contrast. Apariția IRA este favorizată de utilizarea unor doze mari de produs de contrast sau prin existența unei insuficiențe renale preexistente, mai ales la subiecții cu diabet, mielom sau amiloidoză renală. În aceste cazuri IRA este frecvent oligo-anurică şi nu totdeauna reversibilă. Este necesar uneori epurarea extrarenală. Corecția oricărei forme de deshidratare ar diminua riscul, mai ales la diabetici şi la subiecții normali; administrarea de N-acetil-cisteină în preziua examenului şi în ziua investigației ar evita riscul de apariție a IRA. (vezi capitolul *"Insuficiența renală acută"*)

- Antibiotice nefrotoxice, responsabile de NTA:
  - *aminoglicozide:* în particular Neomicina, Kanamicina şi în grad mai mic Gentamicina, Tobramicina, Amikacina. Streptomicina este cel mai puțin nefrotoxic. Efectele nefrotoxice apar cel mai frecvent în caz de tratament prelungit, cu doze mari, în caz de IR preexistentă şi de deshidratare. După oprirea tratamentului leziunile regresează lent, dar complet.

Recomadări pentru prevenirea nefrotoxicității aminozidelor:

- priză unică zilnică (Gentamicină, Netilmicină, Amikacină);
- reducere la maximum a numărului de zile de tratament;
- evitarea administrării concomitente de medicamente nefrotoxice;
- adaptarea posologiei la Cl calculat de creatinină;
- *Cefalosporine* (în special, cephalotine de generația I şi a II-a), singure sau

asociate cu Gentamicina în infecţiile severe;

- *Rifampicina* este cel mai frecvent responsabilă de NTA, în cursul tratamentului discontinuu; atingerea renală este reversibilă la oprirea tratamentului;
- *Cisplatina*: toxicitatea este doză dependentă, este relativ frecventă, adesea latentă, marcată prin diminuarea Cl de creatinină, hipomagneziemie, şi hipocalcemie prin pierdere urinară de calciu. Toxicitatea este crescută prin asociere cu aminozide şi diminuată prin hiperhidratare.

Obstrucţia tubulară poate complica unele tratamente prin:

- Sulfamide: tratamentul preventiv constă în asigurarea unei diureze abundente şi alcalinizare;
- Chimioterapie antileucemică;
- uricozurice;
- aciclovir.

Reacţii imunologice (la nivelul interstiţiului): Ampicilina, Meticilina, Rifampicina, AINS, sulfonamide.

Clinic, debutul este întârziat în raport cu priza de medicament, marcat prin dureri lombare, uneori hematurie macroscopică, proteinurie, uneori abundentă, apoi IR cu/fără oligurie. Frecvent, se asociază semne extrarenale: erupţie cutanată, febră, eozinofilie sangvină, uneori icter. Prognosticul este cel mai frecvent favorabil după oprirea tratamentului (vezi capitolul „*Nefropatii tubulo-interstiţiale*").

Nefropatii vasculare

Mitomicina C, Ciclosporina, Tacrolimus sau quininele pot antrena apariţia unui sindrom hemolitic-uremic (SHU), asociind o IR cu hemoliză şi trombocitopenie. Se impune oprirea medicamentului. Cel mai frecvent vindecarea se face cu sechele (BCR moderată), uneori funcţia renală sever şi ireversibil alterată (BCR terminală).

Bibliografie selectivă

- Berhand Y., Dussol B. Nephrologie, Elsevier Paris 1999.
- Daugirdas J. T., Blake P. G., Ing T. S. (eds). Handbook of Dialysis (4th ed). Lippincott, Philadelphia 2005.
- Gabardi S., Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am 2005 May; 89(3) :649-87.*
- Olyaei A., Mattos A.M., Bennett W. Principles of drug dosing and prescribing in renal failure. In: Comprehensive Clinical Nephrology (2nd ed). Richard J. Johnson, John Feehally (eds). Mosby, Edinburg 2003.
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edition, 2006 McGraw-Hill Companies, Inc. Editors Laurence L. Brunton, Keith L. Parker, Nelda Murri, Donald K. Blumenthal, and Björn C. Knollmann.
- Katzung B. G. Basic and Clinical Pharmacology. 11th edition, 2009, New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; Editors Bertram Katzung, Susan Masters, Anthony Trevor.

CAPITOLUL 23

AFECTAREA RENALĂ ÎN SARCINĂ

23.1. MODIFICĂRI FIZIOLOGICE ÎN SARCINĂ

Sarcina normală se caracterizează prin modificări marcate vasculare şi hemodinamice ale întregului organism, inclusiv la nivelul aparatului renal. O parte dintre aceste modificări sunt rezumate în tabelul 1.

Tabelul 1. Modificări fiziologice în sarcină.

Componenta hemodinamică	Modificările din timpul sarcinii
Volumul plasmatic	↑ 30-50%
Tensiunea arterială	↓ cu ~10 mmHg sub nivelul anterior sarcinii; revenire progresivă la normal începând cu trimestrul II până la termen
Debitul cardiac	↑ 30-50%
Frecvența cardiacă	↑ 15-20 bătăi/min
Debitul sangvin renal	↑ 80% față de valorile anterioare
Rata de filtrare glomerulară	150-200 mL/min (↑ 40-50%)
Modificări de laborator	
Hemoglobina	↓ în medie cu 2 g/dL ca urmare a creşterii volumului plasmatic raportat la numărul de globule roşii
Creatinina	↓ 0,4 – 0,5 mg/dL
Acidul uric	↓ cu 2-3 mg/dL până în săptămâna 22-24, revenind în limite normale până la termen
pH	↑ până la ~7,44
Pco_2	↓ cu ~ 10 mmHg până la ~27-32 mmHg
Calciu	↑ $1,25(OH)_2D$, stimulând reabsorbția intestinală de calciu şi eliminarea urinară de calciu
Sodiu	↓ 4-5 mEq/L
Osmolalitatea	↓ la ~ 270 mOsm/kg

23.2. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ÎN SARCINĂ

23.2.1. Preeclampsia şi sindromul HELLP

Preeclampsia este un sindrom asociat sarcinii, caracterizat de apariţia hipertensiunii arteriale si a proteinuriei dupa 20 săptămâni de sarcină. Incidenţa la nivel mondial este între 3 si 5%. Incidenţa cea mai mare este în rândul pacientelor nulipare, fără antecedente patologice. Antecedentele de hipertensiune arterială, diabet zaharat, BCR sau hipercoagulabilitate cresc riscul de preeclampsie.

Diagnosticul clinic poate fi dificil din cauza debutului insidios şi a absenţei simptomelor caracteristice. Pentru diagnosticul preeclampsiei, hipertensiunea arterială este definită ca valoarea TAs peste 140 mmHg sau TAd peste 90 mmHg după 20 săptămâni de sarcină la o pacientă anterior normotensivă. Valorile tensionale pot varia între creşteri moderate până la valori simptomatice (cefalee, tulburări de vedere) rezistente la tratamentul medicamentos. Proteinuria este evaluată cel mai frecvent în sarcină cu ajutorul bandeletei urinare. Aceasta poate da însă valori fals pozitive sau fals negative, fiind recomandată în acest caz dozarea proteinuriei pe 24h. S-a demonstrat o corelare bună a raportului proteine urinare/creatinină cu proteinuria pe 24h la pacientele dializate. Gradul proteinuriei poate varia de la proteinurie minimă până la proteinurie de rang nefrotic. Din cauza prezenţei şi în sarcina normală, edemele sunt limitate ca semn diagnostic în preeclampsie. Valorile serice ale acidului uric sunt crescute în preeclampsie ca urmare a reabsorbţiei tubulare crescute.

Preeclampsia severă este caracterizată de semne clinice şi anomalii de laborator (sintetizate în tabelul 2) care sugerează o patologie progresivă, care impune operaţie cezariană, dacă fătul este viabil, sau avort terapeutic.

Convulsiile tonico-clonice (eclampsie) complică aproximativ 2% din cazurile de preeclamspie, aproximativ o treime din cazuri apărând post-partum (la zile sau săptămâni de la naştere). Investigaţiile imagistice nu sunt recomandate atunci când diagnosticul este clar, acestea putând releva edem cerebral, în special subcortical sau parieto-occipital.

Sindromul HELLP constă în anemie hemolitică, hepatocitoliză şi trombocitopenie. Este considerat o formă severă de preeclampsie, deşi poate apărea în absenţa proteinuriei. Comparativ cu preeclampsia, sindromul HELLP se asociază cu numeroase efecte adverse: eclampsie (6%), abruptio placentae (10%), insuficienţă renală acută (5%), coagulare intravasculară diseminată (8%), edem pulmonar acut (10%).

Managementul preeclampsiei include alegerea momentului optim pentru extracţia fătului (cezariană de urgenţă sau avort electiv) şi controlul optim al valorilor tensionale. Din medicaţia antihipertensivă pot fi utilizate: metildopa, labetalol (p.o./i.v.), hidralazină (p.o./i.v.), metoprolol, nifedipin retard. Sunt evitate în sarcină diureticele, care ar putea interfera cu modificările de volum plasmatic, atenolulul şi nitroprusiatul. Sunt contraindicate: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) şi antagoniştii receptorilor de angiotensină II, din cauza efectului teratogen.

Tabelul 2. Sindroame care asociază HTA în sarcină.

Sindrom	Definiție
Preeclampsie	HTA: TAs > 140 mmHg sau TAd > 90 mmHg după 20 săptămâni de gestație (fără antecedente de HTA) și Proteinurie: > 300 mg/24h
Preeclampsie severă	TAs >160 mmHg sau TAd > 110 mmHg la două determinări diferite la cel puțin 6 ore în repaus **și/sau** Proteinurie > 5g/24h sau +3 (bandeleta urinară) la două determinări **și/sau** Oligurie **și/sau** Tulburări neurologice (cefalee, tulburări vizuale) **și/sau** Edem pulmonar/ cianoză **și/sau** Dureri epigastrice / hipocondrul drept **și/sau** Hepatocitoliză (dublarea TGO/TGP) **și/sau** Trombocitopenie (< 100.000 /mm^3) **și/sau** Întârziere de creștere intrauterină **și/sau** Accident vascular cerebral
Eclampsie	Convulsii tonicoclonice în timpul sarcinii sau în primele 4 săptămâni post-partum asociate preeclampsiei
Hipertensiune gestațională	Hipertensiune arterială nou diagnosticată după 20 săptămâni de gestație (fără proteinurie)
Hipertensiune arterială preexistentă (cronică)	Antecedente de HTA anterior 20 săptămâni de gestație.
Preeclampsie suprapusă HTA preexistente	Apariția proteinuriei după 20 săptămâni de gestație **sau** Proteinurie prezentă înainte de 20 săptămâni însoțită de: creșterea bruscă a proteinuriei creșterea bruscă a valorilor tensionale trombocitopenie hepatocitoliză

23.2.2. Hipertensiunea gestaţională

Diagnosticul de hipertensiune arterială esențială se bazează pe antecedente de HTA anterioare sarcinii. Pacientele cu HTA preexistentă au un risc crescut de preeclampsie, întârziere de creștere intrauterină, abruptio placentae sau moarte perinatală.

Este dificilă diagnosticarea preeclampsiei la o pacientă cu HTA preexistentă. În absența unei glomerulopatii preexistente, proteinuria de novo este cel mai sugestiv argument.

Evaluarea hipertensiunii arteriale în sarcină trebuie să includă și investigarea unor posibile cauze de HTA secundară, cum ar fi stenoza de arteră renală, hiperaldosteronism primar sau feocromocitom. Nediagnosticat la timp, feocromocitomul se poate manifesta prin crize hipertensive posibil fatale induse de naşterea naturală, contracțiile uterine sau anestezie.

23.2.3. Distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină (DAAHS)

Distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină (DAAHS) este o complicație rară dar potențial fatală în sarcină, cu o incidență de 1 la 10.000 de sarcini şi o mortalitate de 10%. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate în ultimul trimestru. Tabloul clinic este dominat de insuficiența hepatică (hiperbilirubinemie şi hepatocitoliză), însoțită de simptome nespecifice. Preeclampsia se poate asocia în 50% din cazuri. Prezența hemolizei sau a trombocitopeniei direcționează diagnosticul spre sindromul HELLP sau microangiopatia trombotică. Insuficiența renală acută asociată DAAHS apare aproape de termen sau în ultimul trimestru. Afectarea renală apare probabil în urma modificărilor hemodinamice.

Managementul constă în tratamentul complicațiilor (în special al coagulopatiilor) şi cezariană de urgență. Suferința hepatică (şi renală) se remite complet postpartum, cu menținerea riscului pentru următoarele sarcini.

23.2.4. Insuficienţa renală acută în sarcină

Algoritmul de diagnostic al injuriei renale acute trebuie sa ia în considerație particularitățile fiziologice sarcinii. Examinarea clinică poate identifica semne de depleție volemică, iar examenul urinii poate sugera necroză tubulară acută şi/sau afectare glomerulară. Componenta obstructivă a IRA este interpretabilă în contextul ureterohidronefrozei fiziologice din sarcină.

23.2.4.1. Necroza tubulară acută şi necroza corticală bilaterală

Necroza tubulară acută (NTA) poate apărea cel mai frecvent în cadrul unui sepsis sau al depleției volemice severe secundare hiperemesis gravidarum sau a hemoragiilor severe. Necroza corticală bilaterală este o complicație adesea ireversibilă asociată avortului septic sau abruptio placentae.

Tratamentul principal din NTA în sarcină este repleția volemică şi extracția fătului. Când este necesar se poate institui o formă de supleere a funcției renale, cel mai frecvent hemodializa, mai rar dializa peritoneală, posibilă totuşi în sarcină.

23.2.4.2. Insuficienţa renală acută şi microangiopatiile trombotice

Asemănările clinice şi paraclinice dintre anumite sindroame asociate sarcinii (preeclampsie/HELLP, purpura trombotică trombocitopenică (PTT)/sindrom hemolitic uremic (SHU), DAAHS, sindromul anticorpilor antifosfolipidici sau coagularea intravasculară diseminată) fac diagnosticul pozitiv dificil. Trăsăturile comune principalelor sindroame sunt prezentate în tabelul 3.

23.3. INFECŢIILE DE TRACT URINAR ÎN SARCINĂ

Prevalența bacteriuriei asimptomatice la pacientele însărcinate este similară cu cea din populația generală (2-10%), dar necesită un management mai agresiv din cauza

riscului crescut de pielonefrită. Netratată, bacteriuria asimptomatică poate progresa spre cistită acută sau pielonefrită în 40% din cazuri. Bacteriuria asimptomatică a fost asociată de asemenea cu risc crescut de naştere prematură sau greutate mică la naştere, dar tratamentul corect reduce frecvenţa acestor complicaţii şi îmbunătăţeşte morbi-mortalitatea perinatală. Se recomandă internarea pacientelor cu pielonefrită acută pentru iniţierea tratamentului i.v. şi hidratare.

Tabelul 3. Manifestările principalelor sindroame asociate sarcinii.

Manifestare	SHU/PTT	Preeclampsie/HELLP	DAAHS
Anemie hemolitică	+++	++	±
Trombocitopenie	+++	++	±
Coagulopatie	-	±	±
Manifestări neurologice	++	±	±
Afectare hepatică	±	+++	+++
IRA	++	+	++
HTA	±	++	±
Proteinurie	±	++	±
Hepatocitoliză	±	++	++
Hiperbilirubinemie	++	+	++
Anemie	++	+	±
Amoniac seric	Normal	Normal	Crescut
Efectul exctracţiei fetale	-	Recuperare	Recuperare
Tratament	Plasmafereză	Tratament suportiv, cezariană	Tratament suportiv, cezariană

Schemele de tratament în infecţiile de tract urinar în sarcină sunt rezumate în tabelul 4.

Tabelul 4. Scheme de tratament în ITU în sarcină.

Cistită acută		
Amoxicilină	500 mg x 3/zi	3-7 zile
Nitrofurantoin	100 mg x 2/zi	3-7 zile
Cefalexin	500 mg x 3/zi	3-7 zile
Bacteriurie asimptomatică		
Cefalexin	500 mg x 3/zi	3 zile
Amoxicilină/Augmentin	500 mg x 3/zi	3 zile
Nitrofurantoin	50 mg x 4/zi	3 zile
Cistită acută sau bacteriurie recurente		
Cefalexin	250 mg la culcare (sau postcoital)	
Nitrofurantoin	50 mg la culcare (sau postcoital)	
Amoxicilină	250 mg la culcare (sau postcoital)	

Pielonefrită acută (inițial i.v.)	
Ceftriaxonă	1g/zi
Ampicilină	1g x 4/zi
Gentamicină	3 mg/kgc/zi
Ticarcilină	3,2 g x 3/zi
Piperacilină	4 g x 3/zi

23.4. SARCINA LA PACIENTELE CU BOALĂ CRONICĂ DE RINICHI

Pacientele cu BCR care rămân însărcinate sunt predispuse la complicații atât materne cât şi fetale, incluzând progresia bolii renale sau mortalitate perinatală. Deşi frecvența naşterilor este de 90%, rămâne riscul crescut de naştere prematură, întârziere de creştere intrauterină, moarte perinatală sau preeclampsie. Prognosticul matern şi fetal se corelează cu prezența/controlul hipertensiunii arteriale, gradul proteinuriei şi stadiul BCR preexistente.

23.4.1. Sarcina în diabetul zaharat

Pacientele cu diabet zaharat, complicat sau nu cu nefropatie diabetică, au un risc crescut de a dezvolta complicații materne sau fetale comparativ cu pacientele non-diabetice. Riscul de preeclampsie este dublu față de populația generală. Controlul glicemic precar înainte sau în timpul sarcinii a fost corelat cu efecte adverse fetale şi risc crescut de preeclampsie. Sarcina normală nu influențează progresia bolii renale la pacientele cu funcție renală normală. Totuşi, în BCR preexistentă se constată un declin al funcției renale în special post-partum. Controlul strict al tensiunii arteriale înainte şi în timpul sarcinii îmbunătăţeşte prognosticul renal. Se presupune că prezența diabetului zaharat are un impact negativ asupra fătului, prin alterarea nefrogenezei (scăderea numărului nefronilor), cu risc consecutiv de boală renală şi hipertensiune arterială.

23.4.2. Sarcina în lupus

Se recomandă pacientelor cu LES să amâne sarcina până la obținerea remisiunii cel puțin un an şi reducerea adecvată a medicației imunosupresoare, din cauza asocierii puseelor de activitate, a insuficienței renale, HTA şi proteinuriei, cu importante efecte adverse maternale şi fetale.

Pacientele cu LES au un risc crescut de naştere prematură, întârziere de creştere intrauterină, avorturi spontane sau preeclampsie, agravate în prezența afectării renale suprapuse.

Prezența sindromului anticorpilor antifosfolipidici creşte riscul de tromboze, moarte fetală sau preeclampsie, iar în formele de nefropatie lupică proliferativă (clasele III şi IV) riscul de preeclampsie şi greutate mică la naştere este mai mare decât în formele mezangiale sau membranoase.

Diferențierea în sarcină între un puseu de activitate și preeclampsie este extrem de importantă, în special înainte de 37 SA, din cauza conduitei terapeutice diferite: în puseul de activitate se poate ajusta doar medicația imunosupresoare, în timp ce preeclampsia poate impune cezariana de urgență. Diferența ar putea fi sesizată la examenul urinii, cu un sediment activ în puseul de activitate sau sărac în preeclampsie. Hematuria sau hipocomplementemia nu au specificitate sau sensibilitate suficiente pentru diagnosticul diferențial în acest caz. Se impune o reevaluare clinică frecventă și chiar biopsie renală, care se poate efectua până la 30 săptămâni gestație.

23.4.3. Sarcina în dializă

Atât bărbații cât și femeile cu BCR stadiul 5 în program de hemodializă sau dializă peritoneală pot fi afectați de o gamă variată de tulburări de natură sexuală: libido scăzut, disfuncție erectilă, infertilitate, dismenoree. Acestea au ca substrat modificări ale nivelului hormonilor gonadali, gonadotropinelor sau prolactinei, peste care se suprapun factori vasculari, neurologici sau psihologici. De aceea, în puținele studii care tratează acest subiect, incidența sarcinilor în această populație este de 0,75-7%.

În ciuda incidenței foarte scăzute, aproape jumătate din sarcinile la pacientele dializate nu sunt programate. Medicul nefrolog trebuie să adopte un rol activ și să informeze pacientele fertile din dializă despre problemele pe care le ridică o sarcină în acest context. Trebuie menționate clar riscurile la care se expune mama, riscurile la care va fi expus fătul, mijloacele recomandate de contracepție sau modalități de întrerupere a sarcinii.

În cazul unei sarcini pacientele pot prezenta agravarea hipertensiunii, a diabetului, infecții mai frecvente sau preeclampsie. Dacă o pacientă dializată alege să continue sarcina, va fi necesar un program intensiv de dializă, de peste 20 ore pe săptămână. Medicația contraindicată în sarcină (ex. IECA) va trebui întreruptă înaintea concepției.

Fătul va fi supus și el la riscuri importante, cum ar fi scăderea ratei de creștere intrauterină sau naștere prematură. Mortalitatea la prematuri (situația cea mai frecventă) este cu mult mai mare decât la cei care se nasc la termen și cu greutate normală.

23.4.4. Sarcina posttransplant renal

Transplantul renal corectează dezechilibrele hormonale la aproximativ 90% din femeile la vârstă fertilă. Nu se recomandă o sarcină în primele 6-12 luni post transplant din cauza riscului crescut de rejet acut, a dozelor crescute de imunosupresoare și a riscului crescut de infecție. Dacă funcția renală este normală și valorile tensionale controlate, la minim 1 an după transplant pacienta poate rămâne însărcinată. Prognosticul este favorabil: deși aproximativ 13% din cazuri se soldează cu avort spontan în primul trimestru, din restul de sarcini 90% sunt duse la termen. Rămâne totuși un risc crescut de greutate mică la naștere (25-50%) sau naștere prematură (30-50%).

Bibliografie selectivă

- Alsuwaida A., Mousa D., Al-Harbi A., Alghonaim M., Ghareeb S., Alrukhaimi M. N. Impact of early chronic kidney disease on maternal and fetal outcomes of pregnancy. *Matern Fetal Neonatal Med.* 24(12):1432-6, 2011.
- Anantharaman P., Schmidt R. J. Sexual function in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 14(2), 119-125, 2006.
- Basok E. K., Atsu N., Rifaioglu et al. Assessment of female sexual function and quality of life on predialysis, peritoneal dialysis, hemodialysis and renal transplant patients. *Int Urol Nephrol* 41(3), 473-481, 2009.
- Bellinghieri G., Santoro D., Mallamace A., Savica V. Sexual dysfunction in chronic renal failure. *J Nephrol* 21(suppl 13) S113-S117, 2008.
- Bellinghieri G., Savica V., Santoro D. Vascular erectile dysfunction in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 26(1), 42-45, 2006.
- Castellano G., Losappio V., Gesualdo L. Update on pregnancy in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 34(4):253-60, 2011.
- Davison J. M., Lindheimer M. D. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* Jan;31(1):86-99, 2011.
- Hou S. Daily dialysis in pregnancy. *Hemodial Int* 8(2):167-171, 2004.
- Luders C., Castro M. C. M., Titan S. M. et al. Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis: a case series. *Am J Kidney Dis* 56(1):77-85, 2010.
- Vecchio M., Navaneethan S. D., Strippoli G. F. M. Interventions for treating sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease (protocol). *Cochrane Database Syst Rev* (2), 2009.

CAPITOLUL 24

AFECTAREA RENALĂ ÎN BOLILE HEPATICE

24.1. INTRODUCERE

Afectarea renală în infecțiile virusal hepatitice este frecventă şi are un impact socio-economic ridicat. Studii epidemiologice recente arată că 2 miliarde de oameni au trecut prin infecția VHB, 400 milioane având infecție cronică, şi 170 milioane de oameni sunt infectați cu virusul hepatitic C. Datele de prevalență subliniază distribuția neomogenă geografic a infecțiilor VHB şi VHC. Astfel, pentru infecția VHB s-au identificat zone cu endemicitate mică de 0,1-1 % (Europa de Nord şi de Vest, SUA etc.), medie de 1-8 % (Turcia, Grecia, Bulgaria, România) şi ridicată de 8-20 % (Hong-Kong, Taiwan, China, Africa subecuatorială). Infecția VHC este de asemeni distribuită inegal în zone cu endemicitate mică de 0,1-1 % (Europa de Nord si de Vest, SUA), medie de 1-8 % (România, Grecia, Bulgaria, Italia) şi ridicată de 8-20 % (Egipt, Alaska).

Există date clinice care demonstrează că 1-2 % dintre pacienții cu infecție cronică VHB sau VHC au afectare renală. Rinichiul este recunoscut ca o țintă extrahepatică a infecțiilor cu virusurile hepatitice B şi C, precum şi un sanctuar de unde pot să apară recăderi post-tratament, mai ales la pacienții care fac transplant hepatic. Afectarea renală în cursul infecțiilor VHB şi VHC recunoaşte mai multe mecanisme patogenice, nu toate fiind direct legate de prezența infecției cronice. Atât VHB cât şi VHC nu sunt virusuri citopatice, şi deci nu au capacitate directă de a crea leziuni renale. Deşi studii imunohistochimice au relevat prezența VHB sau VHC sau a unor părți componente din structura acestora în rinichi, nu le putem considera pe acestea direct responsabile de modificările renale. Afectarea renală în infecția VHB sau VHC se realizează prin mecanisme imunologice în care fragmentele virale reprezintă antigenul fixat la nivelul structurilor renale, iar leziunile propriu-zise sunt determinate de anticorpi, complement seric sau diverse citokine; astfel, crioglobulinele şi complementul seric generează leziuni de tip membrano-proliferativ în glomerulopatia VHC crioglobulinemică, şi anticorpi anti-VHB în glomerulopatia membranoasă din infecția VHB.

În cursul infecției VHB sau VHC se produc leziuni renale uneori la nivelul glomerulilor, alteori la nivelul tubilor, ca urmare a disfuncționalităților create la

nivelul ficatului, sau ca o consecinţă a tratamentului antiviral cu interferon sau analogi de nucleozide/nucleotide. În ciroza hepatică, scăderea capacităţii ficatului de a epura IgA, în special cele defective, facilitează depunerea de IgA cu capacitate de activare a complementului la nivelul celulelor mezangiale. Glomerulopatia mezangială IgA este o complicaţie întâlnită în cursul cirozei hepatice, în special cea de etiologie etanolică. Tratamentele îndelungate cu analogi de nucleozide/nucleotide, îndeosebi Adefovir/Tenofovir, au generat insuficienţă tubulară proximală datorită efectului toxic mitocondrial al acestor medicamente. Interferonii de tip alfa au fost asociaţi în unele cazuri cu glomerulonefritele severe de tip membrano-proliferativ şi sindrom nefrotic. Totodată, în istoria naturală a cirozei hepatice, apariţia hipertensiunii portale şi a ascitei induc grave perturbări hemodinamice cu scăderea volumului plasmatic sistemic efectiv datorită fenomenului de furt generat de vasodilataţia din circulaţia splahnică, urmată de vasoconstricţie importantă în circulaţia renală, cu scăderea semnificativă a fluxului plasmatic renal. Se dezvoltă astfel sindromul hepatorenal, în care vasodilataţia splahnică induce pe cale nervoasă, umorală şi citokinică fenomene de vasoconstricţie renală cu reducerea diurezei până la anurie.

24.2.BOLILE RENALE ASOCIATE INFECŢIEI CU VIRUSUL HEPATITEI B

Asocierea dintre infecţia cu virusul hepatitei B (VHB) şi leziunile renale a fost descrisă pentru prima dată de către Combes şi colaboratorii în anul 1971. De atunci o serie de leziuni renale au fost descrise ca fiind datorate în mod direct infecţiei VHB, cum ar fi glomerulonefrita membranoasă, glomerulonefrita membranoproliferativă şi poliarterita nodoasă. Această asociere apare cel mai adesea în zonele endemice cum ar fi Asia de Sud-Est şi Africa subsahariană, în care prevalenţa infecţiei VHB depăşeşte 8%; prin comparaţie, incidenţa afectării renale secundară infecţiei VHB este redusă în Statele Unite şi Europa de Vest din cauza unei prevalenţe scăzute a infecţiei VHB în aceste regiuni. În România, prevalenţa infecţiei VHB în populaţia generală este crescută, fiind de aproximativ 5%, conform ultimelor studii epidemiologice.

Rolul patogenic al infecţiei VHB a fost demonstrat prin detectarea în imunofluorescenţă a complexelor antigen-anticorp la nivelul leziunilor renale, inclusiv a depozitelor de AgHBe, în nefropatia membranoasă. Unii autori au identificat prezenţa ADN-VHB la nivelul structurilor glomerulare şi tubulare la pacientii cu hepatită cronică VHB şi afectare renală, dar nu este cunoscut rolul acestor acizi nucleici în dezvoltarea leziunilor renale. În plus, nivelul seric al ADN-VHB se corelează cu nivelul proteinuriei la aceşti pacienţi.

Diagnosticul de boala renală asociată infecţiei cu virusul hepatitei B se poate pune pe baza evaluării statusului replicării virale, al leziunior renale şi a prezenţei unor criterii clinice. Stabilirea rolului infecţiei VHB în patogenia acestor leziuni este foarte importantă, deoarece este posibil ca terapia cu corticosteroizi şi agenţi citotoxici, în asocieri indicate în formele idiopatice, să nu aducă beneficii şi,

în plus, să conducă la o reactivare a replicării VHB, cu posibilitatea dezvoltării chiar a unei insuficiențe hepatice fulminante. Prezența unei afecțiuni asociate cu infecția VHB este sugerată de prezența în ser a AgHBs, AgHBe și a ADN VHB (ca indicator al replicării virale).

Criteriile clinice a căror prezență sugerează implicarea VHB sunt: copil din zone endemice sau orice pacient cu niveluri serice anormale ale enzimelor hepatice și teste serologice pozitive pentru AgHBs și AgHBe. Este necesară o biopsie renală pentru a identifica tipul de afectare glomerulară și factorii histologici de prognostic.

Introducerea pe scară largă a medicației antivirale cu analogi nucleot(z)idici, precum tenofovir, adefovir, cunoscuți ca având toxicitate tubulară importantă, poate conduce în viitor la creșterea numărului de pacienți cu hepatită cronică VHB care vor asocia leziuni renale secundare medicației antivirale.

Infecția cu VHB este implicată în patogeneza mai multor tipuri de afecțiuni renale, cel mai frecvent glomerulare, cum ar fi nefropatia membranoasă, glomerulonefrita membranoproliferativă sau poliarterita nodoasă (vezi tabelul 1).

Tabelul 1. Tipuri de afectare renală asociată infecției VHB sau secundară terapiei antivirale.

Afectare renală asociată infecției VHB	Afectare renală secundară terapiei antivirale
Nefropatii cu depozite imune • Glomerulonefrita membranoasă • Glomerulonefrita membranoproliferativă tip 1 +/- depozite de crioglobuline • Poliarterită nodoasă cu afectare renală secundară • Nefropatie cu depozite IgA • Glomeruloscleroza focală și segmentală • Glomerulonefrita postinfecțioasă • Glomerulonefrita fibrilară • Glomerulopatia imunotactoidă *Nefropatii non-imune* • Nefrita tubulointerstițială • Nefropatie cu cilindri	• Sindrom Fanconi sau disfuncție tubulară proximală incompletă • Injurie renală acută • Nefropatie tubulo-interstițială acută • Nefropatie tubulo-interstițială cronică

24.2.1. Nefropatia membranoasă

Nefropatia membranoasă este cea mai frecventă formă de glomerulonefrită asociată infecției VHB. Incidența variază între 5-10%, afecțiunea fiind mult mai frecventă la copii și la adolescenții cu AgHBe pozitiv, cu o ușoară predominată la sexul masculin. Riscul de glomerulopatie membranoasă secundară infecției VHB este crescut la

persoanele cu HLA DQB1*0603. Nu a fost identificată nicio asociere între genotipul VHB şi incidenţa glomerulopatiei membranoase.

- ***Patogenie:*** Mecanismul patogenic al glomerulopatiei membranoase asociate infecţiei VHB nu a fost elucidat. A fost propusă ipoteza conform căreia depunerea de AgHBe şi Ac antiHBe la nivel subepitelial este responsabilă pentru formarea depozitelor imune patogenice de la acest nivel. În acest tip de afectare glomerulară, s-a demonstrat că gradul proteinuriei se corelează cu nivelul viremiei VHB.
- ***Tablou clinic:*** La fel ca în nefropatia membranoasă primitivă, cea mai frecventă manifestare clinică este sindromul nefrotic. Rar, pacientul poate prezenta proteinurie de rang non-nefrotic, hematurie microscopică sau hipertensiune arterială (HTA).
- ***Evoluţie:*** În cazul copiilor şi adolescenţilor, de cele mai multe ori, nefropatia membranoasă asociată infecţiei VHB se remite spontan, de obicei odată cu seroconversia AgHBe la Ac antiHBe. Remisiunea este mult mai rar întâlnită la pacienţii adulţi, în sub 10% din cazuri, cei mai mulţi dintre aceştia având o evoluţie progresivă în timp.
- ***Tratament:*** Experienţa actuală cu privire la tratamentul glomerulopatiei membranoase asociate infecţiei VHB este limitată şi se bazează în principal pe studii nerandomizate şi observaţii clinice fără grup de control şi pe extrapolări ale tratamentului pacienţilor cu infecţie VHB cronică. La pacienţii cu leziuni renale asociate infecţiei VHB, obiectivul principal al tratamentului ar trebui să fie eradicarea infecţiei VHB, obiectiv care nu poate fi atins cu terapia antivirală actuală decât într-o proporţie redusă din cazuri, din cauza particularităţilor acestui tip de virus. Terapia antivirală actuală, deşi nu poate eradica infecţia VHB, poate inhiba eficient replicarea virală.

Terapia antivirală s-a dovedit eficientă în inducerea remisiunii sindromului nefrotic şi a întârzierii deteriorării funcţiei renale la pacienţii cu glomerulopatie membranoasă asociată infecţiei VHB. Tratamentul antiviral standard al infecţiei VHB constă în interferon alfa sau analogi nucleoz(t)idici. Cea mai mare experienţă de până acum s-a acumulat pentru Lamivudină. Principalul dezavantaj al acesteia este rata înaltă a dezvoltării rezistenţei în cazul utilizării prelungite. Există date limitate referitoare la siguranţa sau eficacitatea altor terapii aprobate pentru infecţia cronică VHB, precum entecavir sau telbivudina, în afecţiunile renale asociate cu infecţia VHB. Interferonul este mai puţin bine tolerat decât analogii nucleoz(t)idici, dar este eficient în inducerea unei remisiuni de lungă durată. Astfel, poate fi o opţiune pentru pacienţii tineri cu hepatită cronică B, cu AgHBs pozitiv care nu au contraindicaţii (şi care nu doresc terapie prelungită). Interferonul pegylat a surclasat interferonul standard în tratamentul hepatitei B cronice, dar nu a fost studiat pentru afecţiunile renale asociate acestui tip de infecţie.

La pacienţii cu afectare glomerulară indusă de VHB, medicaţia imunosupresoare cu corticosteroizi sau agenţi citotoxici are beneficii reduse, mai ales în cazul copiilor cu nefropatie membranoasă la care remisiunea spontană apare în mod obişnuit după

6 până la 24 luni. Cu toate că există puține date disponibile, se poate recomanda o cură scurtă de steroizi și inhibitori de calcineurină sau ciclofosfamidă pentru pacienții cu glomerulopatie membranoasă și proteinurie importantă (peste 8g/24h) sau metilprednisolon și ciclofosfamidă în pulsterapie pentru cazurile cu evoluție rapid progresivă. Terapia imunosupresoare nu trebuie inițiată înaintea terapiei antivirale, existând riscul reactivării VHB în timpul sau după întreruperea terapiei imunosupresoare.

24.2.2. Glomerulonefrita membranoproliferativă

Glomerulonefrita membranoproliferativă este al doilea tip, ca frecvență, de afectare glomerulară secundară infecției VHB. Este mai rară la copii și mai frecventă la pacienții adulți.

- ***Patogenie:*** Depunerea în mezangiu și în spațiul subendotelial a complexelor antigen-anticorp este caracteristică pentru glomerulonefrita membranoproliferativă asociată infecției VHB. Sunt considerate implicate în acest pattern de afectare glomerulară atât depozitele de AgHBs cât și cele de AgHBe, deși rolul lor ramâne incert. Infecția concomitentă cu virusul hepatitei C (VHC), asociată frecvent cu prezența unei crioglobulinemii mixte, crește incidența acestui tip de afectare glomerulară.
- ***Tablou clinic:*** Pacienții prezintă hematurie, proteinurie neselectivă, chiar sindrom nefrotic în 40% din cazuri. Asociază frecvent HTA severă. Formele cu proliferare extracapilară pot evolua rapid progresiv spre insuficiență renală.
- ***Evoluție:*** Remisiunea este rar întâlnită, boala având o evoluție progresivă în timp spre insuficiență renală terminală.
- ***Tratament:*** La pacienții cu glomerulopatie membranoproliferativă asociată infecției VHB tratamentul antiviral standard al infecției VHB s-a dovedit eficient în inducerea remisiunii sindromului nefrotic și a întârzierii deteriorării funcției renale. În cazurile de glomerulonefrită membranoproliferativă asimptomatice sau cu simptome ușoare sau moderate, terapia antivirală este suficientă, nefiind necesară asocierea terapiei imunosupresoare. Medicația imunosupresoare cu corticosteroizi sau agenți citotoxici are beneficii în formele severe cu proteinurie importantă sau evoluție de tip progresiv. Se recomandă corticoizi în doze mari ± ciclofosfamida în pulsterapie. Plasmafereza poate fi utilă în formele cu evoluție de tip rapid progresiv. Terapia imunosupresoare nu trebuie inițiată înaintea terapiei antivirale.

Managementul pacienților cu hepatită C concomitentă este complex. Alegerea tratamentului se face în funcție de statusul replicării virale a celor două virusuri (se măsoară nivelul ADN-VHB și nivelul ARN-VHC pentru a afla virusul dominant) și în funcție de patologia renală subiacentă. În cazul asocierii infecției VHC, se face tratamentul acestui tip de infecție cu interferon pegylat și ribavirina, întrucât această terapie este eficientă împotriva ambelor virusuri.

24.2.3. Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasă (PAN) este o vasculită sistemică necrozantă care afectează arterele de calibru mediu şi mic, mai rar arteriolele şi foarte rar venulele. Aproximativ 20-30% din toate cazurile de PAN sunt asociate infecţiei VHB.

- ***Patogenie:*** Mecanismul patogenic al PAN asociate infecţiei VHB nu a fost elucidat; se presupune intervenţia unui mecanism imunologic, deoarece în această afecţiune au fost identificate depuneri de complexe imune antigen-anticorp la nivelul porţiunilor afectate ale pereţilor acestor vase.
- ***Tabloul clinic:*** PAN secundară are aceleaşi caracteristici clinice ca PAN idiopatică care nu se asociază cu infecţia VHB. Sindromul nefrotic şi HTA severă sunt manifestări frecvente ale PAN secundare. Ca în cazul formei idiopatice, manifestările extrarenale sunt reprezentate de afectarea musculară, neuropatia periferică, afectarea cutanată, digestivă, cardiovasculară, oculară.
- ***Evoluţie:*** Remisiunea este rar întâlnită, boala având o evoluţie progresivă în timp spre insuficienţă renală terminală.
- ***Tratament:*** Există puţine date publicate până în prezent referitoare la eficacitatea terapiei PAN asociate cu VHB, iar experienţa clinică în acest domeniu este redusă. Studiile observaţionale efectuate la pacienţi cu PAN idiopatică au arătat că terapia cu steroizi creşte supravieţuirea acestor pacienţi (>50% versus <15% supravieţuire la 5 ani). Ca rezultat, în ultimele câteva decenii, steroizii s-au utilizat ca terapie iniţială la pacienţii cu PAN. Terapia imunosupresoare şi plasmafereza apar în multe dintre protocoalele terapeutice publicate pentru PAN asociată cu VHB. Corticosteroizii, care se utilizează pentru controlul componentei inflamatorii a vasculitei, au potenţialul de a stimula replicarea virală şi de a induce acutizarea hepatitei cronice. Plasmafereza are rolul de a îndepărta din circulaţie complexele imune şi se recomandă în special pacienţilor cu manifestări severe de boală, celor care dezvoltă proliferare extracapilară şi evoluează rapid progresiv. Adăugarea ciclofosfamidei la protocolul cu glucocorticoizi şi plasmafereza nu îmbunătăţeşte evoluţia pe termen lung a PAN, deşi poate controla mai bine boala. Totuşi tratamentul corticosteroid şi/sau imunosupresor prelungit este contraindicat la aceşti pacienţi, deoarece favorizează replicarea virală şi evoluţia hepatitei către ciroză.

Evoluţia acestor pacienţi este mai bună în cazul în care se asociază imunosupresia cu sau fără plasmafereză cu terapia antivirală cu interferon alfa sau analogi nucleoz(t)idici. La pacienţii cu simptome uşoare sau moderate, majoritatea autorilor recomandă doar terapia antivirală.

24.2.4. Afectarea renală secundară terapiei antivirale

Există date limitate referitoare la siguranţa terapiilor antivirale, în condiţiile în care terapia antivirală cu analogi nucleoz(t)ici este indicată până la seroconversia AgHBs. În majoritatea studiilor în care s-au utilizat analogi nucleoz(t)ici,

clearance-ul AgHBs a fost redus (1-2 % în populația vestică, 0,5 -1 % în populația asiatică), chiar şi în cazul terapiei de lungă durată. Supresia virală continuă prin medicație antivirală este necesară, iar clearance-ul AgHBs, deşi este obiectivul cel mai important urmărit în managementul infecției VHB, se realizează foarte greu. Alegerea terapiei antivirale trebuie făcută ținând cont de faptul că unii dintre analogii nucleotici aciclici utilizați în tratamentul infecției VHB, precum adefovir şi tenofovir au toxicitate tubulară dependentă de doză.

Celula tubulară proximală este principala țintă a toxicității acestor analogi nucleotidici aciclici, din cauza setului unic de transportori transmembranari (MRP2 şi 4 de la nivelul polului apical, respectiv OAT 1 şi 3 de la nivelul membranei bazo-laterale) care favorizează acumularea acestor medicamente şi inducerea secundară a unei disfuncții a aparatului mitocondrial. Consecințele toxicității tubulare proximale a acestor analogi pot fi instalarea unui sindrom Fanconi complet sau incomplet, a unei injurii renale acute sau chiar a insuficienței renale cronice. Disfuncția tubulară proximală precede instalarea insuficienței renale. În cazul utilizării de lungă durată a acestui tip de analogi, incidența acestor complicații renale este de 10-30%. De aceea, aceste medicamente nu trebuie utilizate la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau care asociază alți factori de risc pentru efectul nefrotoxic al acestora (vezi tabelul 2). Dozele analogilor nucleoz(t)idici trebuie reduse la pacienții cu insuficiență renală. Cel mai eficient tratament al injuriei renale induse de analogi este stoparea administrarii acestora. Funcția renală şi disfuncția tubulară se corectează lent în săptămâni chiar luni de la oprirea administrării medicamentului. În cazurile de injurie renală severă doar 50% dintre pacienți au o recuperare completă. Detecția precoce a injuriei renale induse de aceşti analogi (tenofovir, adefovir) este esențială în evitarea unor leziuni tubulo-interstițiale ireversibile. De aceea noi recomandăm monitorizarea la 6 luni a funcției renale (RFG), a nivelului seric al fosforului, albuminuria şi beta2 microglobulinei urinare la toți pacienții care primesc analogi nucleoz(t)idici nefrotoxici, mai ales dacă asociază unul sau mai mulți factori de risc.

Tabelul 2: Factorii de risc ai injuriei renale severe induse de analogii nucleoz(t)idici nefrotoxici.

Factori de risc ai injuriei renale severe
• Vârsta înaintată
• Sexul masculin
• DZ
• Insuficiența renală preexistentă
• Ciroza hepatică avansată
• Utilizarea concomitentă de medicamente nefrotoxice (ex. AINS)
• Polimorfisme ale genei ABCC2 (codifică transporter-ul transmembranar MRP-2)

24.2.5. Transplantul renal şi infecţia VHB

În zonele endemice, prevalenţa raportată a pacienţilor cu AgHBs pozitiv la care se efectuează transplant renal ajunge la 15%, dar în zonele neendemice aceasta este mult mai scăzută. Datorită introducerii programelor de vaccinare, prevalenţa este în scădere, chiar şi în zonele endemice. Pacienţii transplantaţi renal, infectaţi cu VHB au o durată redusă de supravieţuire comparativ cu pacienţii neinfectaţi, din cauza particularităţilor de evoluţie ale afectării hepatice şi ale grefei renale.

Statusul virusologic al primitorului, în mod special markerii serologici şi markerii de replicare virală, reprezintă un factor determinant al riscului de reactivare a replicării VHB post-transplant. Statusul serologic şi virusologic al donorului este de asemenea un factor de risc semnificativ pentru infecţiile *de novo* post-transplant.

Prevenţia infectării cu VHB la pacienţii care primesc un transplant renal are la baza vaccinarea pacienţilor AgHBs-negativi aflaţi în dializă şi a celor cu boli renale cronice, adoptarea măsurilor adecvate pentru controlul infecţiei în unităţile de dializă, precum şi profilaxia antivirală post-transplant. Pentru prevenirea reactivării infecţiei VHB post-transplant renal în cazul pacienţilor cu ADN-VHB detectabil în plasmă înainte de efectuarea transplantului, cei mai mulţi autori sugerează utilizarea unei strategii profilactice care presupune administrarea agenţilor antivirali înainte sau imediat după transplantul renal pe o perioadă indefinită de timp.

În cazul pacienţilor cu infecţie VHB, dar fără ADN-VHB detectabil în plasmă înainte de transplant, cele mai multe studii sugerează utilizarea unei strategii de tip preventiv care presupune monitorizarea periodică a viremiei post-transplant, cu administrarea unui tratament prompt antiviral în cazul detecţiei sau creşterii nivelurilor ADN-VHB. Având în vedere faptul că pacienţii cu transplant renal au imunitatea scăzută, recomandăm administrarea terapiei antivirale pe termen nedefinit, în mod special la pacienţii cu ADN-VHB detectabil înainte de efectuarea transplantului.

Post-transplant renal, toţi pacienţii trebuie atent monitorizaţi pentru depistarea recăderii virale, a recurenţei hepatitei, a disfuncţiei hepatice.

Deoarece interferonul alfa poate induce rejetul acut de grefă, nu este recomandată administrarea acestuia la recipienţii transplantului renal, în condiţiile în care există numeroase alte opţiuni terapeutice în cazul infecţiei VHB; cum ar fi medicamentele antivirale orale: lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina şi tenofovir. Dintre acestea, entecavir, telbivudina şi tenofovir sunt cele mai potente în inhibarea replicării virale. Lamivudina se asociază cu cea mai mare rată de rezistenţă la medicament, urmată de telbivudina, adefovir şi apoi tenofovir şi entecavir. La pacienţii care necesită terapie antivirală, majoritatea autorilor recomandă tratamentul iniţial cu entecavir datorită potenţei sale, ratei scăzute de rezistenţă la tratamentul pe termen lung, absenţei nefrotoxicităţii, comparativ cu tenofovir sau adefovir. Tenofovir şi adefovir nu reprezintă o alternativă acceptabilă din cauza nefrotoxicităţii asociate.

24.3. AFECTAREA RENALĂ ÎN INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITEI C

Infecția cronică VHC este o boală sistemică, rinichiul fiind una dintre țintele favorite ale virusului, alături de ficat şi limfocitele B. Afectarea renală secundară VHC are în principal mecanism imun, astfel încât tratamentul infecției VHC la pacienții cu boala renală ridică probleme speciale, din cauza efectului imunomodulator al terapiei cu IFNα.

24.3.1. Epidemiologie

În ultimii ani, s-a demonstrat faptul că prezența VHC poate induce sau precipita diverse forme de afectare renală, accelerează evoluția insuficienței renale, creşte morbiditatea şi mortalitatea pacienților renali. De asemenea, în insuficiența renală, mai ales în stadiul terminal, creşte riscul de infecție VHC, singură sau asociată cu VHB sau HIV, principalii factori de risc fiind vârsta, vechimea în dializă, numărul de transfuzii de sânge.

24.3.2. Mecanismele afectării renale în infecţia VHC

Fragmente de ARN şi proteine virale VHC pot fi identificate în celulele mezangiale, epiteliale tubulare, celulele endoteliale din capilarele glomerulare şi peritubulare; aderența de suprafață acestor celule şi endocitoza se realizează prin intermediul receptorilor CD81 şi SR-B1. S-a demonstrat că prezența acestor proteine în mezangiu se asociază cu nivele crescute ale proteinuriei.

Cel mai frecvent, afectarea renală apare prin mecanism imunologic, în contextul crioglobulinemiei mixte secundare infecției VHC. Crioglobulinele pot contribui la apariția leziunilor renale prin mai multe mecanisme:

- depozite în matricea mezangială, prin afinitatea IgM-k-RF față de fibronectina celulară;
- depozite de tip material eozinofilic în capilarele glomerulare, asociate cu semne de vasculită şi necroză fibrinoidă la nivel glomerular;
- acțiunea ca anticorpi anti-endoteliu şi activarea complementului, creşterea expresiei VCAM-1 şi agregarea plachetară, ducând la apariția leziunilor de tip endotelită.

Depozitele imune activează complementul pe calea clasică, ducând la generarea factorilor chemotactici (C5a), a opsoninelor (C3b) şi a complexului de atac al membranei (C5b-9).[3]

Un mecanism non-imun de afectare renală secundară VHC este reprezentat de hiperinsulinemie şi rezistența la insulină, ducând la creşterea prevalenței diabetului zaharat. La nivel renal, aceste dezordini metabolice induc:

- creşterea producției de IGF-1 si TGFβ, stimulând proliferarea celulelor din parenchimul renal;
- hiperexpresia receptorilor de tip 1 ai angiotensinei II în celulele mezangiale,

favorizând efectele negative ale ATII în rinichi;
- hiperproducție de endotelină 1, reducerea sintezei endoteliale de NO şi creşterea stresului oxidativ.

24.3.3. Tablou clinic

Afectarea renală se manifestă la interval de ani, chiar zeci de ani, de la infecția inițială cu VHC, fiind asociată în majoritatea cazurilor cu prezența crioglobulinelor. Este prezentă la aproximativ o treime dintre pacienții crioglobulinemici, fiind de obicei precedată de manifestările sistemice (astenie, artralgii, purpură, leziuni cutanate ulcerative, fenomen Raynaud, neuropatie periferică etc.). Atât manifestările sistemice, cât şi cele renale, sunt caracterizate de o evoluție ondulantă, cu perioade de acutizare şi de remisiune, uneori spontane.

Peste 50% din cazuri prezintă proteinurie şi/sau hematurie, 20% din pacienți asociază sindrom nefrotic, iar 20% debutează ca glomerulonefrită acută. În 5-10% din cazuri apare insuficiența renală acută cu oligurie, iar în aproximativ 15% din cazuri evoluează către insuficiența renală avansată. Hipertensiunea arterială apare de asemenea la peste 50% din pacienți, uneori cu forme severe ce necesită tratament agresiv.

Afectarea hepatică este variabilă, de la forme uşoare de hepatită până la ciroza decompensată sau carcinom hepatocelular.

Cele mai frecvente cauze de deces la această categorie de pacienți sunt evenimentele cardiovasculare, insuficiența hepatică, infecțiile şi neoplaziile.

La pacienții cu transplant renal şi infecție VHC s-au raportat date contradictorii privind evoluția fibrozei hepatice în condițiile creşterii încărcăturii virale, favorizate de imunosupresie. S-a descris sporadic o formă de hepatită colestatică fibrozantă, cu evoluție severă, adesea fatală. În plus, s-a constatat creşterea riscului de apariție a diabetului post-transplant, glomerulonefrite *de novo* şi infecții.

24.3.4. Aspecte histologice

Cea mai frecventă formă de nefropatie este glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) tip 1, atât pe rinichi nativi, cât şi la pacienții cu transplant renal.

La *microscopia optică* se constată proliferare endocapilară, îngroşarea pereților capilarelor glomerulare, expansiunea matricei mezangiale, infiltrat inflamator leucocitar cu mononucleare şi polimorfonucleare. În mod particular, pe versantul endotelial al MBG şi în lumenul capilarelor apare un material eozinofilic cu aspect de trombi hialini, format prin precipitarea complexelor imune sau a crioglobulinelor. De asemenea, se constată leziuni vasculare caracterizate prin necroza fibrinoidă a peretelui vascular şi infiltrat inflamator.

La *imunofluorescență* se găsesc depozite ce includ IgG, IgM, C3 şi uneori IgA. Studiile au arătat că depozitele glomerulare prezintă două pattern-uri: (1) depozite

liniare omogene de-a lungul pereților capilarelor glomerulare, la nivel endotelial și subendotelial; și (2) depozite granulare în mezangiu.

La *microscopia electronică* se evidențiază depozite subendoteliale, mezangiale și intraluminale alcătuite dintr-un material cu aspect fibrilar sau cristaloid, care în secțiune longitudinală apare format din unități tubulare, iar în secțiune longitudinală apare ca fibrile paralele; structura acestor depozite variază în funcție de compoziția în IgG, IgM și clasele de lanțuri grele. Pe secțiune, aceste depozite apar ca niște corpi inelari, cu centrul transparent, un inel dens și înveliș periferic mai deschis; diametrul este de aproximativ 63-63 nm, distingând astfel crioglobulinele de alte structuri fibrilare.

Alte forme histologice descrise în afectarea renală asociată infecției VHC includ: glomerulonefrita membranoasă, glomerulonefrita proliferativă mezangială, nefropatia cu depozite IgA, glomeruloscleroza focală și segmentală, glomerulonefrita postinfecțioasă, glomerulonefrita fibrilară, glomerulopatia imunotactoidă, nefropatia diabetică, nefroscleroza benignă/malignă, nefrita tubulointerstițială, nefropatia cu cilindri (vezi tabelul 3).

La pacienții cu transplant renal, infecția VHC este implicată atât în patogeneza glomerulonefritei membranoproliferative sau membranoase *de novo*, a microangiopatiei trombotice și a nefropatiei diabetice post-transplant, precum și în disfuncția precoce a grefei și în nefropatia cronică de grefă.

Tabelul 3. Tipuri de afectare renală asociată infecției VHC.

Afectare renală pe rinichi nativi	Afectare renală la pacienți cu transplant renal
Nefropatii cu depozite imune	***Glomerulopatii de novo***
• Glomerulonefrita membranoproliferativă tip 1 +/- depozite de crioglobuline • Glomerulonefrita membranoasă • Glomerulonefrita proliferativă mezangială • Nefropatie cu depozite IgA • Glomeruloscleroza focală și segmentală • Glomerulonefrita postinfecțioasă • Glomerulonefrita fibrilară • Glomerulopatia imunotactoidă	• Glomerulonefrita membranoproliferativă • Glomerulonefrita membranoasă • Microangiopatie trombotică • Nefropatie diabetică
Nefropatii non-imune	***Glomerulopatii de grefă***
• Nefropatia diabetică • Nefroscleroza benignă / malignă • Nefrita tubulointerstițială • Nefropatia cu cilindri	• Disfuncția precoce a grefei renale • Nefropatia cronică de grefă

24.3.5. Date paraclinice

- *Diagnosticul infecției VHC*

La pacienții cu boală renală cronică, nivelul transaminazelor serice poate fi adesea fals normal, posibil din cauza deficitului de vitamina B6 şi a prezenței toxinelor uremice. În plus, apar cazuri fals negative la detecția anticorpilor prin metode imunoenzimatice de generația a treia. Confirmarea statusului viral trebuie făcută prin detecția ARN VHC prin metoda PCR (recoltare predializă la pacienții hemodializați, deoarece prezența heparinei poate da rezultate fals pozitive). Genotiparea VHC, deşi nu poate prezice evoluția infecției sau riscul de apariție al afectărilor extrahepatice, oferă informații prognostice privind răspunsului la tratament şi determină durata tratamentului antiviral.

- *Alte date de laborator*

Adesea pacienții prezintă factor reumatoid şi crioglobuline serice, în majoritatea cazurilor de tip mixt II, în care factorul reumatoid este de tip IgM k. Acestea sunt asociate cu un nivel scăzut al fracțiunilor complementului seric (C1q, C3, C4).

24.3.6. Tratament

În construirea planului terapeutic trebuie să se ia în considerare atât aspecte legate de virus (genotipul VHC, încărcătura virală), cât şi de pacient: sex, vârstă, severitatea bolii renale şi hepatice, prezența altor comorbidități, speranța de viață şi perspectiva de transplant renal şi/sau hepatic; de asemenea, trebuie puse în balanță beneficiile potențiale versus riscurile tratamentului.

Abordarea terapeutică este complexă, incluzând măsuri conservatoare, medicație antivirală şi, în unele cazuri, terapie imunosupresoare (vezi tabelul 4).

- ***Tratamentul conservator***

Conform mai multor studii, toți pacienții cu afectare renală secundară infecției VHC ar trebui să beneficieze de medicația reno-protectoare cu inhibitori ai enzimei de conversiei a angiotensinei (IECA) şi/sau blocanți de receptori AT1 ai angiotensinei II (BRA), diuretice, precum şi de tratament hipotensor sau hipolipemiant.

- ***Tratamentul antiviral***

Standardul de aur în tratamentul infecției VHC este reprezentat de terapia combinată Interferon alfa (IFNα clasic sau forma pegilată PEG-IFNα) şi Ribavirină (RBV); ambele medicamente sunt excretate prin urină, clearance-ul lor fiind diminuat la pacienții cu insuficiență renală. În afară de efectele antivirale, IFNα este un potent imunomodulator, astfel încât s-a demonstrat că terapia cu IFNα poate induce exacerbarea vasculitei crioglobulinemice şi a glomerulonefritei, şi chiar la afectare renală acută. De asemenea, RBV induce hemoliza cronică, agravând astfel anemia prezentă la bolnavii cu boală renală cronică şi contribuind la creşterea depozitelor de fier din ficat, cu accelerarea fibrozei hepatice; de aceea, în aceste cazuri trebuie monitorizată concentrația serică a RBV, şi se asociază doze crescute de eritropoietină pentru corectarea anemiei. În prezent, se studiază tripla terapie prin asocierea la Peg-IFNα şi RBV a unui inhibitor de proteaze (Telaprevir, Boceprevir) care creşte rata de răspuns virusologic susținut (RVS), dar nu există date referitoare la tratamentul pacienților cu infecție VHC şi afectare renală.

Tabelul 4. Tratamentul infecției HCV la pacienții cu boală renală cronică.

Pacienți cu GN asociată VHC

1. Toți pacienții: tratament simptomatic cu diuretice, IECA sau BRA, hipolipemiante
2. Pacienți cu proteinurie joasă și funcție renală normală: terapie antivirală în funcție de gradul afectării hepatice
3. Pacienți cu proteinurie moderată și insuficiență renală ușoară/moderată: tratament antiviral cu IFNα și RBV (24 săptămâni pentru genotipuri 2 și 3, respectiv 48 săptămâni pentru genotipuri 1,4,5, și 6)
   - IFNα 3 MU x 3/săpt sau PEG-IFNα 1,5 μg/kgc/săpt
   - RBV: zilnic, doză adaptată în funcție de RFG astfel încât concentrația serică să se mențină între 10-15 μmol/L; se asociază Eritropoietina
4. Pacienți cu proteinurie nefrotică și/sau insuficiență renală progresivă: tratament antiviral plus imunosupresie
   - Metilprednisolon iv 0,5 – 1 g/zi timp de 3 zile consecutiv, *sau*
   - Ciclofosfamidă 2 mg/kgc/zi timp de 2-4 luni, *sau*
   - Azatioprină 100 mg/zi timp de 1-2 luni, *sau*
   - Micofenolat mofetil 2 g/zi, *sau*
   - Rituximab 375 mg/m^2 /săptămână timp de 4 săptămâni
5. Pacienți cu titru mare de crioglobuline: plasmafereză schimb 3 l plasma x 3/săptămână, timp de 2-3 săptămâni

Pacienți în program de hemodializă

1. Pacienți candidați la transplant renal și cei cu speranța de viața lungă: tratament antiviral cu IFNα si RBV (24 săptămâni pentru genotipuri 2 și 3, respectiv 48 săptămâni pentru genotipurile 1,4,5 și 6)
   - IFNα 3 MU x 3/săptămână sau PEG-IFNα2a 135 μg/săptămână
   - RBV: zilnic, doza inițială 200 mg/zi, ulterior adaptată în funcție de RFG astfel încât concentrația serică să se mențină între 10-15 μmol/L; se asociază Eritropoietină
2. Pacienți cu speranța de viață redusă: tratament antiviral în funcție de gradul afectării hepatice

Pacienți cu transplant renal

1. Toți pacienții: tratament simptomatic cu diuretice, IECA sau ARB, hipolipemiante
2. Pacienți cu hepatită fibrozantă colestatică: indicație absolută pentru terapie antivirală
3. Pacienți cu GN *de novo*, proteinurie joasă, funcție renală stabilă, și modificări moderate ale morfologiei renale: terapie antivirală în funcție de gradul afectării hepatice
4. Pacienți cu GN *de novo* severă, și risc crescut de afectare cronică a grefei: tratament antiviral cu IFNα +/- RBV (24 săptămâni pentru genotipuri 2 și 3, respectiv 48 săptămâni pentru genotipurile 1,4,5 și 6)
   - IFNα 3 MU x 3/săptămână (nu există studii cu PEG-IFNα)
   - RBV: zilnic, doza adaptată în funcție de RGF astfel încât concentrația serică să se mențină între 10-15 μmol/L; se asociază Eritropoietină
5. Pacienți cu transplant și reactivare a infecției VHC: tratament antiviral cu PEG-IFNα și RBV
   - PEG-IFNα2a 180 μg/săptămână sau PEG-IFNα2b 1 μg/kgc/săptămână
   - RBV: zilnic, doza inițială 200 mg/zi, ulterior adaptată astfel încât concentrația serică să se mențină între 10-15 μmol/L; se asociază Eritropoietină

La toți pacienții trebuie monitorizat nivelul glicemiei.

Durata standard recomandată a tratamentului antiviral este de 24 săptămâni pentru genotipurile VHC 2 şi 3, şi de 48 săptămâni pentru genotipurile 1,4,5 si 6.

La pacienţii cu afectare renală uşoară/moderată (clearance la creatinină > 60 ml/min/1,73m^2) se aplică schemele de tratament standard.

La pacienţii cu afectare renală avansată (clearance creatinină = 15-60 ml/ min/1,73m^2) şi la pacienţii în program de hemodializă se recomandă reducerea dozelor, având în vedere riscul de acumulare serică şi de creştere a toxicităţii. Diverse studii raportează o rată de RVS mai mare la pacienţii cu afectare renală, posibil datorită menţinerii unor concentraţii plasmatice mai ridicate din cauza reducerii clearance-ului renal. Deşi există rezerve legate de utilizarea RBV la aceşti pacienţi din cauza riscului crescut de anemie severă, comunicări pe loturi mici de pacienţi prezintă rate de RVS peste 50% după terapia combinată, cu menţinerea nivelului hemoglobinei în limitele recomandate prin administrarea de eritropoietină. De asemenea, există comunicări privind monoterapia cu RBV la pacienţi cu vasculită crioglobulinemică, la care nu s-a putut administra tratament cu IFNα din cauza agravării fenomenelor imune. Nu există studii la pacienţi în program de dializă peritoneală.

În cazul pacienţilor cu transplant renal, există controverse privind siguranţa administrării de IFNα, având în vedere riscul de piedere a grefei renale prin rejet acut refractar la corticosteroizi. O metaanaliză a studiilor privind terapia antivirală (IFNα +/- RBV) la aceşti pacienţi raportează o rată de RVS de 18%, cu rata de abandon de 35%, în principal din cauza disfuncţiei de grefă şi a complicaţiilor infecţioase. Astfel, indicaţia absolută de terapie cu IFNα apare la pacienţii transplantaţi renal cu hepatită colestatică fibrozantă sau vasculită secundară severă, cazuri în care efectele secundare ale tratamentului antiviral justifică riscul de a pierde grefa renală.

- ***Tratamentul imunosupresor***

Medicaţia imunosupresoare este rezervată cazurilor care prezintă proteinurie de rang nefrotic şi/sau insuficienţă renală progresivă, precum şi episoadelor de acutizare a vasculitei crioglobulinemice. După controlul fenomenelor imunologice şi remisiunea vasculitei, se recomandă administrarea tratamentului antiviral.

Medicaţia imunosupresoare include:

- Corticoizi în doze mari: Metilprednisolon iv 0,5-1g/zi timp de trei zile consecutive; Prednison 1-1,5 mg/kgc/zi;
- Ciclofosfamidă 2 mg/kgc/zi timp de 2-4 luni (cu ajustarea dozelor în funcţie de RFG);
- Azathioprină 100 mg/zi timp de 4-8 săptămâni;
- Micofenolat mofetil 2 g/zi timp de 4-8 săptămâni;
- Rituximab 375 mg/m^2/ săptămână timp de 4 săptămâni.

- ***Plasmafereza***

La pacienţii cu titru mare de crioglobuline sau complexe imune circulante se recomandă efectuarea de plasmafereză de trei ori pe săptămână, timp de 2-3 săptămâni.

Experienţa personală ne-a demonstrat faptul că în tratamentul glomerulonefritelor membranoproliferative secundare infecţiei VHC, cu crioglobulinemie mixtă,

trebuie adoptate programe terapeutice diferite în raport cu forma clinică.

Astfel, *în formele moderate*, care prezintă purpură şi proteinurie, dar fără sindrom nefrotic sau HTA, începem tratamentul cu cortizon 0,5-1 mg/kgc/zi timp de 2-3 săptămâni, apoi se adaugă terapia antivirală cu IFN şi RBV. Preferăm doze medii de IFN (Pegintron 120 μg/ săptămână sau Pegasys 130 μg/ săptămână) asociate cu RBV în dozele maxim tolerate (1,2-1,6 g/zi). Monitorizăm viremia şi proteinuria, iar dacă după 3 luni de tratament viremia a scăzut cu minim 2 log, recomandăm întreruperea IFN, iar tratamentul se continuă cu RBV şi cortizon.

În formele medii, cu sindrom nefrotic şi HTA, dar fără insuficienţă renală, recomandăm acelaşi protocol, dar cu doze crescute de cortizon 1-1,5 mg/kgc/zi.

În formele severe, care prezintă insuficienţă renală de la diagnostic sau dezvoltă pe parcursul tratamentului, şi/sau asociază fenomene neurologice, recomandăm plasmafereza 2-3 sedinte/ săptămână, asociată cu cortizon în pulsterapie iv (Metilprednisolon 1 g/zi x 3 zile consecutiv) şi Ciclofosfamida (CF) iv 0,6-1 g/lună. Pentru pacienţii la care nu se poate administra CF, sau la cei la care se constată creşterea viremiei sub tratament cu cortizon, recomandăm Azatioprina 100 mg/zi sau Micofenolat Mofetil 2 g/zi timp de 4-8 săptămâni. Tratamentul necesită monitorizare atentă, cu determinarea bisăptămânală a hemogramei şi a creatininei serice. Pacienţii refractari la acest tratament au indicaţie de Rituximab 375 mg/m^2/ săptămână timp de 4 săptămâni.

- ***Transplantul de rinichi şi ficat***

Indicaţia de transplant la pacienţii cu infecţie VHC şi boală renală avansată este evaluată în funcţie de stadiul afectarii hepatice. La pacienţii cu hepatită VHC uşoară/moderată, indicaţia de transplant renal rămâne de evaluat în funcţie de comorbidităţi şi speranţa de viaţă. La pacienţii cu ciroză VHC compensată, datele sunt contradictorii dacă evoluţia acestora este mai bună după transplant renal sau rămân mai bine în program de dializă.

În 2008, conferinţa de consens din Statele Unite a stabilit următoarele indicaţii de transplant simultan de ficat şi rinichi: (1) pacienţi cu boală renală cronică stadiul V cu ciroză şi hipertensiune portală simptomatică; (2) insuficienţă hepatică şi boală renală cronică cu RFG ≤ 30 ml/min; (3) insuficienţă renală acută sau sindrom hepato-renal cu creatinina serică ≥ 2 mg/dl şi dializă ≥ 8 săptămâni; (4) insuficienţă hepatică şi boală cronică de rinichi cu biopsie renală ce arată >30% glomeruloscleroză sau 30% fibroză.

24.4. SINDROMUL HEPATO-RENAL

Sindromul hepatorenal (SHR) este definit drept apariţia insuficienţei renale la un pacient cu boală hepatică avansată produsă de ciroză, hepatită alcoolică severă, sau (mai rar) tumoră metastatică, dar poate să apară într-o proporţie substanţială la pacienţii cu insuficienţă hepatică fulminantă de orice cauză. Sindromul hepatorenal reprezintă, de obicei, stadiul final după o cascadă de evenimente care duc la reducerea perfuziei renale induse de leziuni hepatice din ce în ce mai severe.

24.4.1. Epidemiologie

Sindromul hepatorenal reprezintă cea mai frecventă complicaţie fatală a cirozei, aproape jumătate din pacienţi decedând în primele 2 săptămâni de la diagnostic. Este citat la 8-40% din pacienţii cu ciroză, riscul crescând odată cu creşterea scorului MELD (Model for End-stage Liver Disease). De asemenea, SHR poate apare la 30% dintre bolnavii cu hepatită alcoolică acută severă, şi la 55% dintre cei cu insuficienţă hepatică fulminantă. Pacienţii care prezintă SHR asociază în general ascită în tensiune rezistentă la diuretice, hiponatremie sau coagulopatie severă, şi un scor MELD peste 18.

24.4.2. Clasificare

Pacienţii cu ciroză hepatică pot dezvolta două tipuri de SHR, denumite SHR tip 1 şi SHR tip 2, în funcţie de modalitatea de debut şi factorii precipitanţi. Recent, se descriu alte două tipuri de SHR la pacienţii cu insuficienţă hepatică acută sau cronică, respectiv SHR tip 3 şi SHR tip 4, ale caror mecanisme nu sunt încă complet elucidate (vezi tabelul 5).

Tabelul 5. Clasificarea sindromului hepatorenal.

SHR tip 1:	ciroză cu insuficienţă renală acută
SHR tip 2:	ciroză cu insuficienţă renală subacută
SHR tip 3:	ciroză cu SHR tip 1 sau 2 suprapus pe o boală renală pre-existentă sau injurie renală acută
SHR tip 4:	insuficienţă hepatică fulminantă cu SHR

24.4.3. Fiziopatologie

Elementul fiziopatologic iniţial implicat în apariţia SHR este hipertensiunea portală, rezultată în urma modificărilor arhitecturale induse de fibroza şi inflamaţia hepatică. Hipertensiunea portală duce la vasodilataţie arterială şi sechestrarea sângelui în patul vascular splanhnic, cu scăderea rezistenţei vasculare sistemice şi apariţia unui status circulator hiperdinamic. Menţinerea presiunii arteriale se poate obţine cu preţul activării sistemului renină-angiotensina-aldosteron, a sistemului nervos simpatic şi a hormonului antidiuretic. Pe măsură ce boala hepatică se agravează, aceste modificări circulatorii se amplifică, astfel încât stabilitatea hemodinamică depinde de vasoconstricţia apărută în teritoriile vasculare extrasplanhnice (renal, hepatic, cerebral, muscular, cutanat, glande suprarenale, etc.). La nivel renal apare un dezechilibru între mediatorii vasodilatatori (prostaglandine, kalicreina, adenozina, leucotriene, isoprostani) şi vasoconstrictori (endotelina), cu inducerea unei vasoconstricţii puternice şi susţinute, scăderea perfuziei renale, reducerea RFG şi creşterea nivelului creatininei serice.

La pacienţii cu SHR s-a constatat afectarea funcţiilor inotrope şi cronotrope

cardiace, precum şi insuficienţa suprarenaliană, care pot contribui la amplificarea dezechilibrelor hemodinamice.

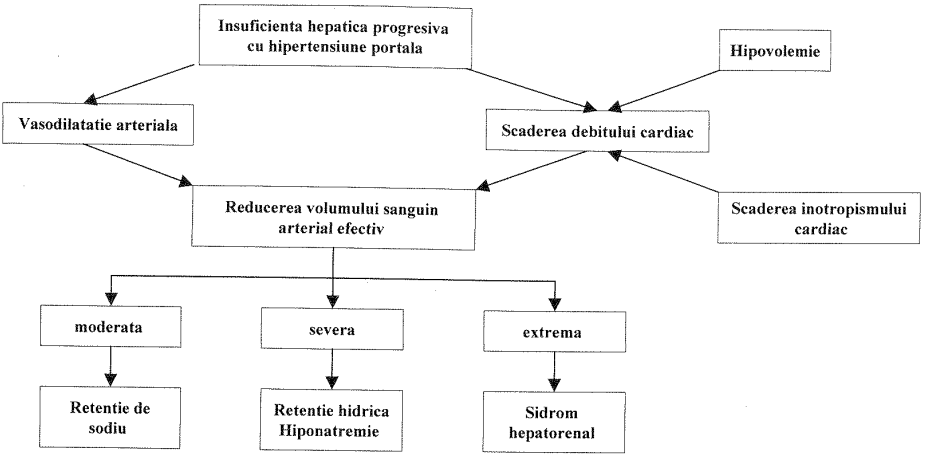


Figura 1. Fiziopatologia sindromului hepatorenal.

24.4.4. Tablou clinic şi evoluţie

Manifestările clinice, factorii precipitanţi şi evoluţia diferă în funcţie de tipul de SHR.

- În ***SHR tip 1*** nivelul creatininei serice se dublează, atingând valori peste 2,5 mg/dl, în interval de două săptămâni. Elementul cheie este reprezentat de evoluţia rapidă a insuficienţei renale, cu o mortalitate ridicată şi supravieţuire medie de 1-2 săptămâni. Factorii precipitanţi sunt reprezentaţi de: infecţii bacteriene (în special peritonita bacteriană spontană), hemoragii digestive superioare variceale, hepatita acută toxică (alcoolică sau medicamentoasă), hepatita acută virală (acutizare a infecţiei VHB prin apariţia unei tulpini rezistente, întreruperea tratamentului antiviral, sau suprainfecţie VHD), intervenţii chirurgicale, ischemie hepatică. Aceste evenimente contribuie la agravarea tulburărilor hemodinamice, ducând în final la disfuncţie multiplă de organe (vezi figura 2).
- În ***SHR tip 2*** creşterea creatininei serice apare lent progresiv, în interval de săptămâni sau luni, în general fără intervenţia unui factor precipitant. Supravieţuirea medie este în general 6 luni, dar prognosticul este de asemenea sever, întrucât în lipsa efectuării transplantului hepatic sau a unui răspuns spectaculos la terapia etiologică a bolii hepatice, acesta poate evolua către SHR tip 1 chiar în absenţa unui factor precipitant.

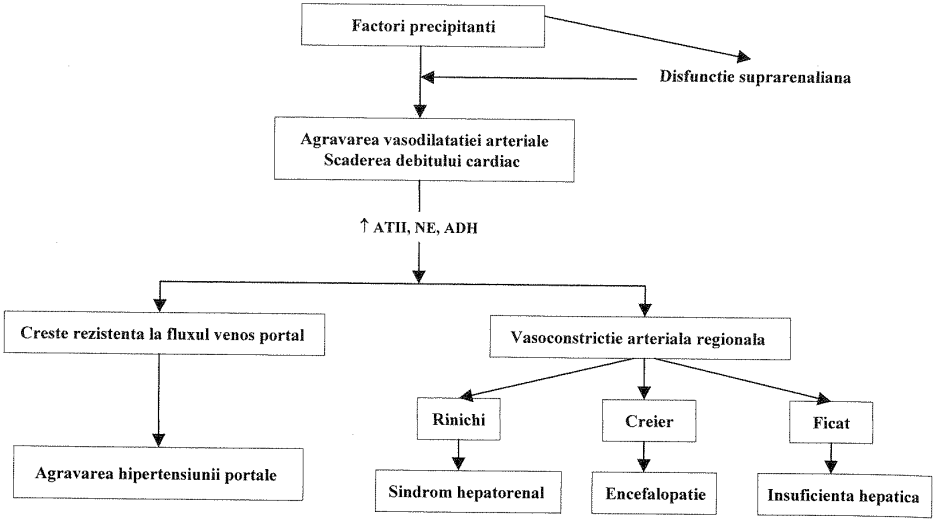


Figura 2. Fiziopatologia sindromului hepatorenal
şi a insuficienţei multiple de organ în ciroza avansată.
ATII = angiotensină II, NE = norepinefrină, ADH = hormon antidiuretic.

- ***Tipul 3 de SHR*** a fost descris la pacienţii cu boli hepatice cronice la care coexistă afectare renală intrinsecă de tip nefropatie diabetică, glomerulonefrită secundară (ex GNMP crioglobulinemică secundară infecţiei VHC, GNM secundară infecţiei VHB etc.), nefropatie obstructivă, nefroangioscleroză etc. Aceste categorii de pacienţi nu îndeplinesc criteriile clasice de diagnostic al SHR, şi, de obicei, au fost excluşi din diverse studii clinice, astfel încât nu există criterii clare de diagnostic. Nu este încă demonstrat dacă boala cronică de rinichi favorizează apariţia SHR, dar se presupune că fiziopatologia este mai complexă decât în cazul SHR pure.
- ***Tipul 4 de SHR*** apare la peste 50% dintre pacienţii cu insuficienţă hepatică acută, mai ales când etiologia este toxică, şi agravează semnificativ prognosticul. Mecanismele fiziopatologice ale apariţiei disfuncţiei renale în insuficienţa hepatică acută sunt incomplet elucidate.

24.4.5. Diagnostic

Având în vedere statusul nutriţional deficitar al bolnavilor cu ciroză avansată şi reducerea masei musculare, valorile normale ale creatininei serice la această categorie de pacienţi sunt în intervalul 0,6-0,8 mg/dl. Astfel, orice creştere a creatininemiei peste 1,4 mg/dl sugerează o scădere substanţială a RFG, iar pacientul respectiv trebuie evaluat pentru un posibil SHR.

În tabelul 6 sunt redate criteriile majore şi minore de diagnostic al SHR, conform consensului internațional. Pentru diagnosticul SHR este necesară prezența tuturor celor cinci criterii majore, cele minore având rol orientativ.

Tabelul 6. Criterii de diagnostic pentru sindromul hepatorenal.

Criterii majore
1. Boala hepatică acută sau cronică cu insuficiență hepatică avansată şi hipertensiune portală
2. Creatinina serică > 1,5 mg/dl (> 133 μmol/l)
3. Absența unei stări septice
4. Absența unui tratament curent sau recent cu medicamente nefrotoxice
5. Absența hipovolemiei, definită ca lipsa unei îmbunătățiri a funcției renale (scăderea creatininei serice ≤ 1,5 mg/dl) după minim 2 zile de întrerupere a terapiei cu diuretice şi expansiune volemică plasmatică cu albumină iv (1g/kgc până la maxim 100 g)
6. Absența unei boli renale parenchimatoase, definită ca proteinurie < 500 mg/24h, microhematurie < 50 hematii/câmp, şi/sau anomalii la examenul ecografic al aparatului renourinar
Criterii minore
1. Volum urinar < 500 ml/24h
2. Sodiu urinar < 10 mEq/l
3. Sodiu plasmatic < 130 mEq/l
4. Osmolalitate urinară mai mare decât osmolalitatea plasmatică
5. Absența hematuriei (< 50 hematii/câmp)

La pacienții cu insuficiență hepatică, diagnosticul diferențial al SHR include: insuficiență renală prerenală prin depleție volemică, uropatia obstructivă, stările septice, afectarea renală toxică medicamentoasă şi bolile renale intrinseci.

24.4.6. Tratament

- **Măsuri generale**

Pacienții cu SHR tip 1 şi 4 necesită spitalizare şi monitorizare intensivă, în timp ce pacienții cu SHR tip 2 sau 3 pot fi urmăriți în condiții standard.
Măsurile generale în cazul suspectării unui SHR includ:

- întreruperea tratamentului diuretic, în special spironolactona (risc de hiperkaliemie); nu există date care să susțină administrarea de furosemid la pacienții cu SHR, dar acesta poate fi util pentru menținerea diurezei şi tratamentul sindromului de hiperhidratare;
- întreruperea medicamentelor potențial nefrotoxice (antiinflamatoare nesteroidiene, aminoglicozide, etc.) sau vasodilatatoare (inhibitori ai enzimei de conversie, nitrați etc.); sunt controverse referitoare la întreruperea terapiei cu agoniști de beta receptori, punând în balanță efectul anti-renină cu acțiunea inotrop negativă a acestora;
- refacerea volumului intravascular, de preferat prin administrare de substanțe

coloide de tipul albuminei;
- tratament antibiotic agresiv în cazul prezenței unei infecții active (peritonită bacteriană spontană, infecție urinară, infecție gastrointestinală sau biliară, pneumonie etc.);
- controlul hemoragiilor digestive produse prin efracție variceală;
- tratament antiviral pentru infecțiile VHB, cu ajustarea dozelor în funcție de clearance;
- abstinența de alcool şi suport nutritiv pentru hepatita acută alcoolică;
- administrare de antidot specific în hepatitele acute toxice;
- tratamentul simptomelor şi semnelor uremiei (acidoză, hiperpotasemie, hiperhidratare etc.), eventual prin terapii de epurare extrarenală (hemofiltrare sau hemodializă continuă).

- **Terapii specifice**

În ultimii ani au fost investigate terapii care țintesc anomaliile circulatorii prezente în cadrul SHR. Astfel, diverse studii au evaluat vasodilatatoare renale, respectiv dopamina în doză mică administrată iv lent şi misoprostol (analog prostaglandina E1), care însă nu s-au dovedit eficiente. De asemenea, s-a încercat administrarea de N-acetilcisteină fără rezultate semnificative, iar administrarea de tezosentan (antagonist de endotelină) a dus la agravarea insuficienței renale.

Vasoconstrictoare sistemice asociate cu expansiune volemică plasmatică

Scopul administrării de vasoconstrictoare sistemice este de a îmbunătăți funcția circulatorie prin producerea unei contracții a patului vascular splanhnic şi, astfel, creşterea presiunii arteriale. Concomitent se administrează albumină iv pentru susținerea volemiei plasmatice, reducându-se astfel vasoconstricția renală şi ameliorându-se perfuzia renală. Durata recomandată a tratamentului este maxim 2 săptămâni, sau până la remisiunea SHR.

Cele mai studiate substanțe sunt terlipresina (analog de vasopresină cu acțiune predominent pe receptorii vasculari V1), noradrenalina, şi combinația midodrină (agonist α-adrenergic oral) şi octreotid (inhibitor al vasodilatatorilor endogeni).

Utilizarea substanțelor vasoconstrictoare este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică terminală, carcinom hepatocelular depăşit terapeutic, boală coronariană sau cardiomiopatii, boală cerebrovasculară sau arteriopatie periferică, astm bronşic sau bronşită cu bronhospasm.

Asocierea de vasoconstrictoare şi albumină a fost utilizată pentru pacienții cu SHR tip 1şi 2, cu obținerea remisiunii la aproximativ 55-60% din cazurile cu SHR tip 1 şi 80% cazurile cu SHR tip 2. Cu toate acestea, această terapie are scopul de a ameliora statusului clinic şi biologic al pacientului, în perioada cât acesta se află pe lista de aşteptare pentru transplant hepatic.

Pentru pacienții cu SHR tip 3 şi 4 nu există studii privind aceste tratamente. S-au raportat cazuri de pacienți cu insuficiență hepatică acută în care administrarea de terlipresină şi albumină a contribuit la menținerea presiunii arteriale, reducerea presiunii intracraniene, dar fără referiri asupra efectului în SHR.

Tabelul 7. Protocolul de tratament cu substanţe vasoconstrictoare şi albumina în sindromul hepatorenal.

Noradrenalina
Doza: 0,1 μg/kgc/min infuzie iv; se creşte doza cu 0,05 μg/kgc/min la 4 ore până la maxim 0,7 μg/kgc/min, astfel încât să se obţină o creştere a presiunii arteriale medii cu 10 mmHg
Terlipresina
Doza: 1 mg bolus iv la 4h; din ziua 3, dacă nu se obţine o reducere a creatininei serice cu minim 25%, se creşte doza la 2 mg la 4h
Midodrina + octreotid
Midodrina: 5 mg x 3/zi oral, se creşte cu câte 2,5 mg/doză până la maxim 15 mg x 3/zi Octreotid: 100 μg x 3/zi subcutanat, se creşte până la 200 μg x 3/zi
Albumina
Doza: administrare în perfuzie iv astfel încât să se menţină presiunea venoasă centrală 10-15 cm H_2O

Şuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS)

Prin efectuarea TIPS se reduce semnificativ presiunea portală şi sechestrarea sângelui în patul vascular splanhic, elemente cheie în patogeneza SHR. Cu toate acestea, după efectuarea TIPS putem asista la agravarea disfuncţiei cardiace prin creşterea întoarcerii venoase, agravarea encefalopatiei hepatice şi a insuficienţei hepatice.

Efectuarea TIPS este contraindicată la pacienţii cu bilirubina serică > 5 mg/dl, INR > 2 şi scor Child-Pugh >12, situaţii frecvent întâlnite în SHR tip 1. La bolnavii cu SHR tip 2, există comunicări privind efectul benefic al efectuării TIPS la pacienţii cu ascită refractară la diuretice, cu creşterea supravieţuirii şi reducerea complicaţiilor hipertensiunii portale.

Nu există date privind utilitatea şi eficienţa efectuării TIPS la pacienţii cu SHR tip 3 şi 4.

Terapii suportive hepatice

În prezent există diverse tehnologii de asistare hepatică, prin care se urmăreşte eliminarea din circulaţie a mediatorilor care produc vasodilataţie splanhnică şi vasoconstricţie renală, precum şi epurarea substanţelor toxice care circulă legate de albumină, neputând fi eliminate prin procedurile de hemodializă sau hemofiltrare. Scopul acestor proceduri este de a permite ficatului să se regenereze, sau să asigure menţinerea în viaţă a pacientului până la efectuarea transplantului hepatic, fiind contraindicate în cazurile de ciroză terminală sau carcinom hepatic în afara resurselor terapeutice.

Terapiile suportive hepatice includ ***dializa cu albumină*** *(sistemele MARS – Molecular Adsorbent Recirculating System, SPAD – Single Pass Albumin Dialysis, si Prometheus), şi* ***ficatul bioartificial*** *(bioreactoare cu hepatocite încorporate).*

De asemenea, se pot efectua şedinţe de plasmafereză, cu ajutorul cărora se elimină toxinele legate de albumină, bilirubină etc. şi, în acelaşi timp se pot corecta temporar deficitele de coagulare.

În experienţa personală, efectuarea dializei hepatice MARS la pacienţii cu SHR şi acutizare a insuficienţei hepatice cronice poate creşte supravieţuirea pacienţilor astfel încât să poată fi puşi pe lista de transplant hepatic.

Transplant hepatic +/- renal

Transplantul hepatic reprezintă terapia de elecţie pentru toţi pacienţii cu SHR. Comparativ cu pacienţii fără disfuncţie renală pre-transplant, pacienţii cu SHR au morbiditate şi mortalitate perioperatorie mai mare. Acest lucru este valabil în special pentru cei cu SHR tip 1, întrucât adesea prezintă evenimente septice ca factori precipitanţi, şi asociază disfuncţie multiplă de organe. Rezultate mai bune post-transplant au fost comunicate pentru pacienţii cu SHR tip 2, deoarece la aceştia nu se identifică un factor precipitant, evoluţia clinică este mai lentă, iar disfuncţia renală nu este atât de severă. După efectuarea transplantului hepatic, funcţia renală se ameliorează lent, uneori fiind necesară reducerea dozelor sau chiar evitarea inhibitorilor de calcineurină (Ciclosporină, Tacrolimus) din cauza nefrotoxicităţii acestora.

O categorie aparte o reprezintă pacienţii cu SHR tip 3, respectiv disfuncţie renală acută/subacută suprapusă peste o suferinţă renală cronică. La aceştia se poate lua în discuţie beneficiul unui transplant combinat ficat-rinichi, mai ales la pacienţii la care terapia suportivă renală a fost necesară pe o durată mai lungă de 8-12 săptămâni.

- **Profilaxia sindromului hepatorenal**

Primele măsuri de profilaxie a SHR de tip 1 sunt reprezentate de evitarea sau minimalizarea factorilor precipitanţi descrişi anterior (stări septice, hemoragii variceale, expunerea la hepatotoxice, alcool etc.). Într-un studiu prospectiv, administrarea cronică de Norfloxacin 400 mg/zi pentru profilaxia primară a peritonitei bacteriene spontane a redus incidenţa la 1 an a SHR de la 41% la 28%, la pacienţi cu ciroză avansată şi ascită. În alt studiu, administrarea de albumină 1 g/kgc în zilele 1 şi 3 de la diagnosticul peritonitei bacteriene spontane a redus semnificativ incidenţa SHR tip 1 şi mortalitatea la 3 luni. Deşi există studii care nu au confirmat eficienţa profilaxiei cu antibiotice şi utilitatea albuminei, totuşi, aceste măsuri sunt utilizate pe scară largă la pacienţii cu SHR. De asemenea, s-au comunicat rezultate contradictorii privind administrarea de Pentoxifilină 400 mg de trei ori pe zi pentru profilaxia SHR la pacienţii cu hepatită acută alcoolică.

În cazul pacienţilor cu SHR tip 2 nu s-au identificat măsuri profilactice specifice, nefiind asociat cu factori precipitanţi. Totuşi, întrucât SHR tip 2 apare la pacienţii cu ascită refractară şi hiponatremie severă, tratamentul optim al acestora ar putea reduce riscul de apariţie al disfuncţiei renale.

Bibliografie selectivă

- Abbas N. A., Pitt M. A., Green A. T., Solomon L. R. Successful treatment of hepatitis B virus (HBV)-associated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) with alpha interferon. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1272.

- Aroldi A., Lampertico P., Montagnino G., et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005; 79:1132.
- Arroyo V., Terra C., Ginès P. New treatments of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 254-264
- Beddhu S., Bastacky S., Johnson J. P. The clinical and morphological spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine* 2002; 8(15): 398-409
- Carbone M., Cockwell P., Neuberg J. Hepatitis C and Kidney transplantation. *Int J Nephrol* 2011.
- Chung D. R., Yang W. S., Kim S. B., et al. Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha interferon. *Am J Nephrol* 1997; 17:112.
- Covic A., Abramowicz D., Bruchfeld A., Leroux-Roels G., Samuel D., Van Biesen W., Zoccali C., Zoulim F., Vanholder R., on behalf of ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hepatitis C guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 719-727.
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 397-417.
- Fabrizi F., Martin P., Dixit V., et al. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: metaanalysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5:2913.
- Ghany M. G., Strader D. B., Thomas D. L., Seeff L. B. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 1335-1374.
- Gerbes A. L. (ed): Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment. *Front Gastrointest Res*. Basel, Karger, 2011; vol 28, 122–129.
- Guillevin L., Lhote F., Sauvaget F., et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:334.
- Guillevin L., Mahr A., Cohen P., et al. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2004; 51:482.
- Janssen H. L., van Zonneveld M., van Nunen A. B., et al. Polyarteritis nodosa associated with hepatitis B virus infection. The role of antiviral treatment and mutations in the hepatitis B virus genome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:801.
- Kamar N., Rostaing L., Alric L. Treatment of hepatitis C virus related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 436-439.
- KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease, *Kidney International* 2008, 73 (Suppl 109).
- Kotton C. N., Fishman J. A. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1758.
- Lai K. N., Lai F. M. Clinical features and the natural course of hepatitis B virus-related glomerulopathy in adults. *Kidney Int* Suppl 1991; 35: S40.
- Lai K. N., Li P. K., Lui S. F., et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324:1457.

- Lai K. N., Ho R. T., Tam J. S., Lai F. M. Detection of hepatitis B virus DNA and RNA in kidneys of HBV related glomerulonephritis. *Kidney Int* 1996; 50:1965.
- Lin C. Y. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alphainterferon. *Kidney Int* 1995; 47:225.
- Markowitz G., Cheng J. T., Colvin R., Trebbin W., D`Agati V. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2244-2252.
- McGuire B., Julian B., Bynon S., Cook W., et al. Brief communication: glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144: 735-741.
- Munoz S. J. The hepatorenal syndrome. *Med Clin N Am* 2008; 92: 813–837.
- Perico N., Cattaneo D., Bikbov B., Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 207-220.
- Ramos-Casals M., Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C virus infection. *Lupus* 2005; 14(1): s64-s72.
- Runyon B. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. In AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2009; 49 (6): 2087-2107
- Rusu E. E., Voiculescu M., Zilişteanu D. S., Ismail G. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2009; 18 (3): 311-6.
- Salerno F., Gerbes A., Ginès P., Wong F., Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:1310-1318.
- Sandri A. M., Elewa U., Poterucha J., Fervenza F. Treatment of hepatitis C mediated glomerular disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 119: c121-c130.
- Satoshi Ohta, Hitoshi Yokoyama, Takashi Wada, et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kid Dis* 1999; 33: 1040.
- Schena F. P., Alpers C. E. Membranoproliferative glomerulonephritis, dense deposit disease, and cryoglobulinemic glomerulonephritis, in Comprehensive Clinical Nephrology, by Floege J, Johnson RJ, Feehally J, 4th ed, 2010; 260-269.
- Sumida K., Ubara Y., Hoshino J., Suwabe T., et al. Hepatitis C virus-related kidney disease: various histological patterns. *Clin Nephrol* 2010; 74(6): 446-456.
- Tang S., Lai F. M., Lui Y. H., et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68:1750.
- Tarantino A., The patient with mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C infection, in Oxford Textbook of Nephrology.
- Terrault N. A., Adey D. The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: pre- and posttransplantation treatment. *Clin Am J Soc Nephrol* 2007; 2: 563-575.

CAPITOLUL 25

AFECTAREA RENALĂ LA VÂRSTNIC

Modificările structurale şi funcţionale ale rinchiului asociate cu îmbătrânirea biologică sunt de cele mai multe ori mascate, rinichii reuşind să menţină mult timp homeostazia mediului intern în pofida înaintării în vârstă. Totuşi, "rinichiul vârstnic" pare să se adapteze mai puţin bine la factori precum infecţiile, procesele imunologice, expunerea la droguri nefrotoxice sau disfuncţii ale altor organe vitale. Odată cu creşterea numerică a populaţiei vârstnice (>65 de ani), asociată cu o prevalenţă de 5 ori mai mare a bolii renale cronice terminale, pentru un mai bun management al afecţiunilor renale la vârstnici, devine deosebit de importantă cunoaşterea şi înţelegerea anatomiei, fiziologiei şi fiziopatologiei senescenţei renale.

25.1. MODIFICĂRI ANATOMICE

Odată cu înaintarea în vârstă există o scădere a masei renale obiectivate atât imagistic cât şi în studiile necroptice.

Glomeruloscleroza subiacentă şi fibroza tubulointerstiţială conduc în timp la scăderea masei renale. Imaginile histologice relevă, la pacienţii peste 70 ani, o scădere cu 20-50% a numărului de glomeruli localizaţi cortical din cauza modificărilor ischemice. Se remarcă o scădere a lobulaţiei ghemului glomerular asociată cu o creştere a volumului mezangial şi colapsul capilarelor glomerulare « senescente ». La nivelul glomerulilor restanţi se pot remarca depozite hialine asociate cu îngroşarea fibroasă a intimei, scleroza mediei precum şi hialinoza arteriolelor intra-renale. Se remarcă de asemenea o reducere atât a capilarelor glomerulare, cât şi a celor peritubulare, fapt pus pe seama scăderii factorilor de creştere vasculară, precum şi a augmentării expresiei factorilor inhibitori ai angio-genezei.

Fibroza tubulointerstiţială caracterizează procesul de îmbătrânire a matricei extracelulare, putând preceda apariţia glomerulosclerozei. Studii realizate pe şoareci au evidenţiat faptul că fibroza tubulointerstiţială este rezultatul inflamaţiei de la acest nivel, al activării fibroblastelor şi stimulării apoptozei. Ischemia peritubulară asociată cu alterarea producţiei de oxid nitric pare să fie factorul *trigger* al inflamaţiei cu dezvoltarea consecutivă a atrofiei tubulare şi a glomerulosclerozei.

În studiile necroptice s-a remarcat o corelație între gradul fibrozei interstițiale şi acumularea progresivă a colagenului tip-1 odată cu înaintarea în vârstă.

La nivelul vaselor renale apar modificări fibrotice, atât la nivelul intimei cât şi la nivelul mediei, chiar şi în absența hipertensiunii arteriale.

Modificările histologice reflectă de cele mai multe ori anomalii şi la nivel molecular. Un exemplu îl constituie proteina inhibitoare a ciclului de replicare celulară (p16INK4a), care creşte odată cu vârsta şi se corelează cu glomeruloscleroza şi fibroza interstițială.

25.2. MEDIATORI AI LEZIUNILOR RENALE LEGATE DE VÂRSTĂ

25.2.1. Angiotensina II

Angiotensina II (AT II) joacă roluri biologice multiple ce includ controlul asupra transportului tubular de sodiu şi apă, scăderea producției de oxid nitric, stimularea secreției factorilor de creştere şi acumularea consecutivă de proteine matriceale ce pot determina glomeruloscleroză şi fibroză interstițială.

Presiunea de filtrare intraglomerulară la rinichiul vârstnic este menținută cu ajutorul AT II prin efectul vasoconstrictor preponderent asupra arteriolei eferente, însă acest lucru poate conduce şi la efecte nefavorabile, prin inducerea unei hipertensiuni intraglomerulare cu proteinurie consecutivă.

Printre efectele non-hemodinamice ale AT II în cazul rinichiului vârstnic, menționăm stimularea secreției de TGF-β (induce transcripția colagenului de tip IV la nivelul canalului colector) şi stimularea PAI-1 (citokina ce inhibă activitatea plasminogenului) fapt ce conduce la scăderea fibrinolizei cu efecte profibrotice.

25.2.2. TGF-beta

Această citokină modulează activ procesul de reparație tisulară secundar oricărei leziuni fiind asociată cu modificări structurale cicatriceale întâlnite frecvent la rinichiul vârstnicului. Numeroşi factori pot stimula secreția de TGF-β, incluzând: AT II, factorul de creştere plachetar, hipoxia, stress-ul oxidativ şi creşterea nivelului produşilor de glicozilare avansată. TGF-β induce producerea de colagen I, III şi IV, a fibronectinei, osteopontinei, a glucozaminoglicanilor precum şi inhibiția enzimelor anti-fibrogenetice (colagenaze, inhibitori ai metaloproteinazelor).

25.2.3. Oxidul nitric

Pe lângă efectul vasodilatator, oxidul nitric este un factor anti-fibrotic prin inhibarea transcripției factorilor NF-kB. Acesta, în prezența radicalilor de oxigen, promovează influxul de monocite-macrofage cu producerea de leziuni inflamatorii cu fibroză consecutivă. Mecanismele fiziopatogenice incriminate în scăderea

oxidului nitric la rinichiul vârstnic sunt: nivelurile crecute ale AT II, creşterea produslor de glicozilare avansată, hipoxia, stress-ul oxidativ, ingestia proteică. În consecinţă, antagoniştii AT II şi restricţia proteică sunt asociaţi cu o normalizare a excreţiei urinare de NO.

25.2.4. Produşii de glicozilare avansată

Odată cu înaintarea în vârstă, produşii de glicozilare avansată (AGE) se acumulează lent producând leziuni vasculare şi tisulare renale. În prezenţa hiperglicemiei, aceşti produşi se acumulează mult mai rapid, crescând permeabilitatea endotelială, scad elasticitatea vasculară şi au efect chemotactic pentru monocite, stimulând astfel activitatea macrofagelor, secreţia de citokine şi de factori de creştere. Atât testele biochimice cât şi cele histochimice au demonstrat prezenţa nivelurilor crescute de AGE la rinichiul vârstnic, fapt ce stimulează proliferarea mezangială, îngroşarea membranei bazale glomerulare, creşterea permeabilităţii endoteliale şi producţia factorilor de creştere (TGF-β, PDGF) cu glomeruloscleroză şi fibroză tubulointerstiţială consecutivă.

Modificările proinflamatorii de la nivel renal produse de AGE în prezenţa hiperglicemiei şi a stress-ului oxidativ sunt inhibate de către un receptor nou descoperit, situat la nivel mezangial (AGE-R1). Suprasaturarea acestuia în prezenţa nivelurilor crecute de AGE precum şi expresia sa scăzută la nivel mezangial, odată cu înaintarea în vârstă, par a fi factori favorizanţi ai proliferării mezangiale.

25.2.5. Stressul oxidativ

Leziunile renale asociate înaintării în vârstă apar secundar producerii de radicali liberi de oxigen sau unei deficienţe a enzimelor anti-oxidante, cu creşterea consecutivă a peroxidării lipidelor şi a stress-ului oxidativ. Studiile indică faptul că inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei cresc activitatea enzimelor anti-oxidante şi inhibă secreţia de TGF-β de către radicalii liberi de oxigen. În plus, restricţia calorică pare să scadă stress-ul oxidativ legat de înaintarea în vârstă, cu ajutorul supresiei semnalelor de activare celulară a protein kinazei mitogene (MAPK), precum şi a scăderii peroxidării mitocondriale a lipidelor şi a apoptozei.

25.2.6. Lipidele

Odată cu înaintarea în vârstă apare o acumulare a colesterolului la nivel renal ce poate contribui la progresia glomerulosclerozei şi a proteinuriei. Nivelurile crescute ale leptinei, prezenţa stress-ului oxidativ şi a nivelului crecut de AGE la vârstnic reprezintă factori favorizanţi ai depunerii de lipide la nivel renal.

25.3. MODIFICĂRI FUNCŢIONALE

25.3.1. Modificări ale fluxului plasmatic renal

Modificările fluxului plasmatic renal, estimate cu ajutorul clearance-ului acidului paraaminohipuric, denotă o scădere cu aproximativ 10% la fiecare 10 ani începând cu vârsta de 30 de ani. La baza acestor anomalii par să stea modificările anatomice şi alterarea reactivităţii vasculare. La rinichiul vârstnic sunt întâlnite atât vasodilataţia deficitară cât şi vasocontricţia excesivă, secundare dezechilibrului dintre mediatorii ce promovează vasodilataţia (prostaciclina, oxidul nitric), şi mediatorii vasoconstrictori (tromboxanii).

25.3.2. Rata de filtrare glomerulară

La pacientul vârstnic sunt frecvent întâlnite modificări ale ratei de filtrare glomerulare puse pe seama factorilor de risc pentru boala renală (diabet zaharat, HTA, fumat, obezitate, boala vasculară periferică, etc.), cât şi secundare creşterii rigidităţii vasculare (obiectivată prin creşterea presiunii undei de puls) sau a afectării microvasculare sistemice. În practică sunt utilizate numeroase metode pentru estimarea ratei de filtrare glomerulară (vezi tabelul 1). Clearance-ul de creatinină calculat prin formula MDRD este cea mai accesibilă formulă, fiind capabilă să estimeze cel mai precis RFG la pacientul vârstnic.

Tabelul 1. Principalele ecuaţii utilizate în practică pentru estimarea RFG.

Cockroft-Gault
Cl Cr = (140-Vârsta) x G/(72 x Cr s) x 0.85(♀)
MDRD
Cl Cr = 186.3 x Cr s $^{-1.154}$ x Vârsta $^{-0.203}$ x (0.742 la ♀) x (1.21 la negri)

Cl Cr- clearance de creatinină, Cr s- creatinină serică, ♀ -sex feminin, RFG- rata de filtrare glomerulară

La subiecţii între 40 şi 80 de ani, aparent sănătoşi clinic, clearance-ul de creatinină scade cu aproximativ 0,8/ml/1,73 m^2 /an, în pofida menţinerii unui nivel normal al creatininei serice, fapt datorat în special scăderii progresive a masei musculare odată cu înaintarea în vârstă. Noi markeri precum *cystatin C* sunt studiaţi în prezent, părând a estima mult mai fidel RFG la pacientul vârstnic. Cystatin C este o proteină 13 kDa secretată de către toate celulele nucleate, având o rată de producţie constantă, ce nu depinde de aportul alimentar, vârstă sau sex. Este eliminată liber doar la nivel glomerular, nu este reabsorbită sau secretată la nivel tubular şi este catabolizată la nivelul tubului contort proximal. Numeroase studii arată faptul ca acest nou marker estimează mai bine modificările RFG la pacientul vârsnic. Este descrisă o asociere puternică, nonliniară între cystatin C şi vârstă, chiar la participanţi aparent "sănătoşi", ridicându-se astfel întrebarea dacă declinul funcţiei renale la vârstnic reprezintă o parte a procesului de îmbătrânire.

25.3.3. Funcţia de concentrare şi diluţie a urinii

La vârstnic este alterată capacitatea rinichiului de a concentra urina în mod adecvat, în condiţii de hiperosmolaritate şi de restricţie hidrică, acest lucru fiind în mare parte datorat unei sensibilităţi scăzute a receptorilor pentru ADH, de la nivelul tubului colector. Capacitatea de diluţie a urinii este de asemenea afectată, osmolaritatea minimă la subiecţii peste 70 de ani fiind de 92 mOsm/kg, comparativ cu 52 mOsm/kg la cei cu vârsta mai mică de 40 de ani.

25.3.4. Echilibrul acido-bazic

Odată cu înaintarea în vârstă, reducerea masei nefronice cu scăderea consecutivă a RFG, favorizează apariţia acidozei metabolice. Mecanismul principal incriminat este alterarea secreţiei de amoniu, datorată probabil unui defect la nivel tubular. Chiar dacă gradul redus de acidoză metabolică nu se traduce de obicei prin modificări ale pH-ului seric sau ale bicarbonaţilor, apar totuşi manifestări ale acidozei cronice precum demineralizarea osoasă sau scăderea masei musculare.

25.3.5. Balanţa sodiului, a potasiului, a fosforului şi a calciului

- Potasiul: vârstnicii au o predispoziţie la hiperkaliemie din cauza hipoaldosteronismului şi a scăderii activităţii Na-K ATP-azei de la nivelul muşchiului scheletic, secundară alterării stimulării beta-adrenergice. În consecinţă, trebuie utilizate cu prudenţă medicamente cunoscute a favoriza apariţia hieperkaliemiei (IECA, heparină, ciclosporină, spironolactonă, AINS etc.);
- Sodiul: la pacientul vârstnic este afectată atât capacitatea de conservare a sodiului în condiţii de restricţie sodată cât şi capacitatea natriuretică în situaţiile de retenţie hidrosalină. Aceste disfuncţii sunt determinate la vârstnic, pe de o parte de scăderea secreţiei de renină şi de aldosteron, precum şi de o scădere a răspunsului la peptidul natriuretic atrial;
- Fosforul: odată cu înaintarea în vârstă este alterată capacitatea rinichiului de a excreta fosfatul, secundar disfuncţiei contrasportorului Na/P;
- Calciul: absorbţia intestinală a calciului este redusă la vârstnici, datorită scăderii activităţii 1 α hidroxilazei; totuşi balanţa calciului este menţinută prin intermediul creşterii PTH-ului şi a scăderii eliminării renale a calciului.

25.4. INFECŢIILE DE TRACT URINAR

Infecţiile de tract urinar reprezintă o patologie frecventă a pacientului vârstnic, secundară scăderii răspunsului imunitar, comorbidităţilor frecvente (precum accidentele cerebrovasculare şi demenţa), care pot conduce la o igienă şi mobilitate precară sau disfuncţii vezicale neurologice. Alterarea secreţiei prostatice la bărbatul vârstnic

precum şi prevalenţa crescută a hipertrofiei prostatice reprezintă de asemenea factori favorizanţi ai infecţiilor urinare. La menopauză scăderea secreţiei de estrogen favorizează colonizarea bacteriană vaginală, crescând astfel riscul de cistite.

Prevalenţa bacteriuriei asimptomatice la vârstnici variază între 20 şi 25%, tratamentul acesteia nemodificând supravieţuirea. În consecinţă, tratamentul sistematic al bacteriuriei asimptomatice nu este recomandat decât în prezenţa afecţiunilor urologice sau renale concomitente.

25.5. BOALA RENO-VASCULARĂ LA VÂRSTNIC

Prevalenţa bolii renovasculare la pacienţii peste 65 de ani este estimată la aproximativ 6,8%, reprezentând un factor de risc pentru progresia bolii cronice de rinichi. Fumatul reprezintă un factor de risc independent pentru boala micro şi macrovasculară la vârstnic, după cum reiese din studiul CHS (*Cardiovascular Health Study*), în care numărul de ţigarete fumate s-a corelat cu valoarea creatininei la pacienţi non-diabetici cu vârste mai mari de 65 de ani. Mecanismul incriminat a fost stimularea producţiei de catecolamine de către tutun, alterarea răspunsului endotelial la prostaciclină, tromboxanul A2 şi endotelina 1 (cu efect vasoconstrictor important şi promotor ale aterogenezei).

Boala reno-vasculară bilaterală sau pe rinichi unic, este suspectată în condiţiile unei creşteri importante a valorilor creatininei după introducerea unui tratament cu IECA/sartan, la un pacient cu valori tensionale ridicate sub multiple clase de medicamente antihipertensive. Diagnosticul imagistic cuprinde explorarea ecografică (Doppler) a arterelor renale, angio-RMN sau angiografia renală. Chiar dacă aceasta din urmă reprezintă metoda *gold-standard* de diagnostic, ea este grevată şi de o serie de riscuri precum nefropatia de contrast, sau insuficienţa renală progresivă secundară embolilor de colesterol.

Managementul include un tratament conservator ce vizează controlul valorilor tensiunii arteriale, antiagregant plachetar şi administrare de statină, precum şi unul invaziv (revascularizaţie chirurgicală sau percutanată) în următoarele circumstanţe:

- Hipertensiune severă, refractară la tratamentul medicamentos;
- Episoade recurente de edem pulmonar acut;
- Insuficienţa renală ce nu se ameliorează în pofida controlului valorilor tensionale sub tratament medicamentos adecvat, exceptând inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei.

Pacienţii cu rinichi de dimensiuni reduse (<9 cm), sau cei cu creatinina >3mg% au şanse reduse să evolueze favorabil după revascularizaţie datorită probabilităţii crescute a afectării vasculare intrarenale concomitente. Pe lângă valorile crescute ale creatininei serice, un index de rezistivitate crescut, calculat cu ajutorul ecografiei Doppler, reprezintă de asemenea un marker de diagnostic util al afectării vasculare intrarenale ireversibile.

Datele din literatură sugerează că 50% dintre pacienţii ce au beneficiat de

revascularizație rămân cu funcție renală staționară, 15-25% prezintă o deteriorare și doar 20-25 au o evoluție favorabilă a funcției renale.

25.6. AFECTAREA GLOMERULARĂ

Afectarea glomerulară este în general de tip cronic, prezența proteinuriei de rang nefrotic, în absența unei cauze secundare evidente, reprezentând o indicație pentru puncția-biopsie renală. Nefropatia membranoasă reprezintă aspectul histopatologic cel mai frecvent, urmată de boala cu leziuni minine. Aceste aspecte morfopatologice impun un screenig atent al unei eventuale neoplazii a organelor solide, cauza secundară frecventă a glomerulopatiei membranoase, sau a limfoamelor maligne, cauză frecventă de boală cu leziuni minime la pacientul vârstnic.

Tratamentul patogenic cu prednison sau agenți alkilanți, la pacienții la care s-a exclus o cauză secundară, trebuie condus cu prudență din cauza riscului crescut de infecții.

O altă cauză de afectare glomerulară la vârstnic o constituie amiloidoza renală, atât primară cât și cea secundară paraproteinemiilor. Pentru excluderea unei origini secundare trebuie efectuată electroforeza proteinelor serice și urinare, iar în cazul detectării unui peak monoclonal, se impune efectuarea biopsiei medulare.

25.7. INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ LA VÂRSTNIC – PARTICULARITĂȚI

Insuficiența renală acută (IRA) este mult mai frecventă la pacienții vârstnici din cauza prevalenței crescute a bolilor subjacente precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, insuficiența cardiacă sau a polipragmaziei. Studiile prospective au arătat o prevalență de 3,5 ori mai mare a IRA în rândul pacienților peste 70 de ani.

Vărsăturile, diareea, utilizarea intempestivă a diureticelor, hemoragiile, medicația nefrotoxică sau cea care modifică hemodinamica intrarenală (IECA, sartani, AINS), hipoperfuzia renală cauzată de debitul cardiac scăzut sau de sepsis, reprezintă cauzele cele mai frecvente de IRA la pacientul vârstnic.

Afectarea renală acută secundară intervențiilor chirurgicale reprezintă o treime din totalul cazurilor de IRA la vârstnic. Ca factori etiologici menționăm hipotensiunea pre sau postintervenție, pierderile lichidiene postoperatorii secundare drenajului gastro-intestinal sau hipoperfuzia renală secundară aritmiilor sau infarctului de miocard.

Complicațiile septice din timpul spitalizărilor reprezintă de asemenea o treime din numărul total de cazuri cu IRA în rândul pacienților vârstnici. Anomaliile tubulare renale întâlnite odată cu înaintarea în vârstă favorizează efectul nefrotoxic al antibioticelor utilizate pentru tratamentul complicațiilor infecțioase. În plus numeroase infecții (cu stafilococi, streptococi, citomegalovirus, HIV), precum și tratamentul cu antibiotice (beta-lactamine, sulfamide etc.) pot induce nefrita tubulo-interstițială responsabilă de IRA.

Embolii de colesterol pot reprezenta o altă cauză de deteriorare acută a funcției

renale la vârstnici ateroscleroticí, în special post cateterism arterial sau intervenţii chirurgicale vasculare. Producerea emboliilor de colesterol este favorizată de către tratamentul anticoagulant sau fibrinolitic. Manifestările clinice includ leziuni purpurice, livedo reticularis, infarct miocardic, accidente vasculare cerebrale ischemice, pancreatita, necroza inschemică a degetelor, iar biologic pacienţii pot prezenta hipocomplementemie, eozinofilie sau eozinofilurie. Tratamentul este în general suportiv. Se recomandă evitarea procedurilor intervenţionale invazive precum şi a tratamentului anticoagulant.

Etiologia postrenală, obstructivă reprezintă o cauză relativ frecventă de IRA la vârstnic. Ea poate fi determinată de hipertrofia benignă de prostată, stricturi utetrale, afecţiuni maligne uroteliale, tumori pelvine, fibroza retroperitoneală, infiltrare limfomatoasă etc. Medicamentele anticolinergice utilizate în tratamentul bolii Parkinson, BPOC sau disfuncţia nervoasă autonomă a pacientului diabetic pot favoriza retenţia acută de urină.

Deşi pacienţii vârstnici au un risc mai mare de IRA şi un timp de recuperare mai îndelungat, factorul vârstă nu reprezintă un element discriminator în luarea deciziilor terapeutice, inclusiv supleerea funcţiei renale prin hemodializă, pentru a combate simptomele uremice sau ale complicaţiilor IRA (hiperhidratarea, hemoragiile, diselectrolitemiile etc.).

25.8. BOALA CRONICĂ DE RINICHI

În cazul vârstnicilor boala cronică de rinichi este mult mai frecventă, datele actuale relevând o prevalenţă a insuficienţei renale terminale aproape dublă faţă de populaţia cu vârsta mai mică de 75 de ani. Aproximativ 6,6 milioane de vârstnici au o rată a filtrării glomerulare (RFG) mai mică de 60 ml/min conform datelor NHANES III. Diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, glomerulonefrita cronică, boala ischemică aterosclerotică renovasculară şi uropatia obstructivă reprezintă factorii etiologici principali ai bolii renale cronice în rândul populaţiei vârstnice. În plus nivelul scăzut al RFG reprezintă un factor de risc independent al mortalităţii cardiovasculare la persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani.

Deşi dializa în teorie poate prelungi supravieţuirea la aceşti pacienţi, studii recente arată că aceasta s-ar asocia cu o rată accelerată a declinului funcţional sau cognitiv, conducând astfel la o scădere a calităţii vieţii. Supravieţuirea pacienţilor dializaţi poate fi substanţial redusă de către comorbidităţi, acestea trebuind considerate ca un factor major de decizie atunci când se consideră iniţierea dializei la un pacient în vârstă. Majoritatea pacienţior de peste 75 ani au una sau mai multe comorbidităţi prezente la momentul începerii supleerii renale, cei mai frecvenţi fiind diabetul zaharat, hipertensiunea şi ischemia. Bolile vasculare periferice, neoplaziile, bolile cronice pulmonare sunt de asemenea factori de comorbiditate cu o frecvenţă semnificativă la debutul supleerii renale.

Includerea unui pacient vârstnic într-un program de substituţie a funcţiei renale

(hemodializa sau dializa peritoneală) se face în funcție de mai multe considerente: comorbidități, stabilitatea hemodinamică, gradul de independență al pacientului, distanța față de cel mai apropiat centru de dializă, factori socio-economici precum disponibilitatea unei tehnici comparativ cu cealaltă, situația familială a pacientului, posibilitatea de a efectua schimburile de dializă peritoneală, preferința pacientului. Deşi speranța de viață a pacienților cu boală renală cronică stadiul 5 se ameliorează odată cu inițierea dializei, impactul celor 2 modalități de substituție renală asupra mortalității rămâne încă un subiect controversat. Pentru a evalua efectul relativ al dializei peritoneale comparativ cu hemodializa au fost realizate mai multe studii, majoritatea retrospective, observaționale. Rezultatele lor sunt în marea majoritate discordante, datorită în special criteriilor de includere, momentului inițierii dializei şi diferențelor între diversele comorbidități ale pacienților incluşi.

Bibliografie selectivă

- Adler S., Huang H., Wolin M. S., Kaminski P. M.: Oxidant stress leads to impaired regulation of renal cortical oxygen consumption by nitric oxide in the aging kidney. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:52-60.
- Dharnidharka V. R., Kwon C., Stevens G.: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221-226.
- Edwards M. S., Wilson D. B., Craven T. E., et al.: Associations between retinal microvascular abnormalities and declining renal function in the elderly population: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:214-224.
- Fabre E., Raynaud-Simona A., Golmard J.-L. et al.: Interest and limits of glomerular filtration rate (GFR) estimation with formulae using creatinine or cystatin C in the malnourished elderly population. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2009.
- Fried L. F., Orchard T. J., Kasiske B. L.: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59:260-269.
- Hoang K., Tan J. C., Derby G., et al: Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int* 2003; 64:1417-1424.
- Hansen K. J., Edwards M. S., Craven T. E., et al.: Prevalence of renovascular disease in the elderly: A population-based study. *J Vasc Surg* 2002; 36:443-451.
- Kurella Tamura, M. et al.: Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009; 361, 1539-1547.
- Kenrik O., Vargas R., Kermah D. et al.: High Prevalence of Stage 3 Chronic Kidney Disease in Older Adults Despite Normal Serum Creatinine. *J Gen Intern Med* 2008;24(1):86-92.
- Keller C., Katz R., Sarnak M. et al:. Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 119-124.
- Melk A., Schmidt B. M., Takeuchi O., et al.: Expression of p16INK4a and other cell cycle regulator and senescence associated genes in aging human kidney. *Kidney Int* 2004; 65:510-520.
- Ma L. J., Nakamura S., Aldigier J. C., et al.: Regression of glomerulosclerosis with

high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:966-976.

- Shlipak M., Katz R., Kestenbaum B. et al.: Rate of Kidney Function Decline in Older Adults: A Comparison Using Creatinine and Cystatin C. *Am J Nephrol* 2009;30:171-178.
- Rashidi A., Sehgal A., Rahman M. et al.: The Case for Chronic Kidney Disease, Diabetes Mellitus, and Myocardial Infarction Being Equivalent Risk Factors for Cardiovascular Mortality in Patients Older Than 65 Years. *Am J Cardiol* 2008; 102:1668-1673.
- Zeller T.: Renal artery stenosis: Epidemiology, clinical manifestation, and percutaneous endovascular therapy. *J Interv Cardiol* 2005; 18:497-506.

ANEXE

Anexa I. VALORI BIOLOGICE NORMALE

DENUMIREA INVESTIGAȚIEI	Valori normale	Valori normale SI
Uree plasmatică	10 – 50 mg%	1.6 – 8 mmoli/l
Creatinina serică	0.7 – 1.3 mg%	62 – 115 µmoli/l
Glicemia	60 – 115 mg%	3.58 – 6.05 mmoli/l
TGP	0 – 43 U/l	
TGO	0 – 37 U/l	
Sodiu seric	135 – 148 mmoli/l	
Potasiu seric	3.5 – 5.1 mmoli/l	
Clor seric	98 – 107 mmoli/l	
Calciu total seric	8.1 – 10.4 mg%	2.02 – 2.6 mmoli/l
Calciu ionic seric	4.5 – 5.6 mg%	1.16 – 1.32 mmoli/l
Fosfați anorganici serici	2.71 – 4.51 mg%	0.87 – 1.45 mmoli/l
Rezerva alcalină	24 – 28 mmoli/l	
Proteine totale plasmatice	66-87 g/l	
Albumina serică	35-55 g/l	
Colesterol seric total *	120-200 mg%	3 – 5 mmoli/l
HDL – colesterol	40 – 65 mg%	1 – 1.625 mmoli/l
LDL – colesterol *	< 130 mg%	< 3.25 mmoli/l
Trigliceride serice	40 – 160 mg%	0.44 – 1.76 mmoli/l
Acid uric seric	3 – 8 mg%	179 – 476 µmoli/l
Magneziu	1.58 – 2.56 mg%	0.65 – 1.05 mmoli/l
Gama glutamil transpeptidaza (GGT)	11 – 50 U/l	
Creatin-kinaza (CK) – totală	25 – 200 U/l	
CK-MB	0 – 24 U/l	
Bilirubina totală	0.1 – 1.1 mg%	1.71 – 18.8 µmoli/l
Bilirubina directă	0.1 – 0.3 mg%	1.7 – 5.1 µmoli/l
Bilirubina indirectă	0.2 – 0.7 mg%	3.4 – 12 µmoli/l
LDH	225 – 450 U/l	
Amilaza serică	0 – 80 U/l	
Fosfataza alcalină	53 – 128 U/l	
Fier seric	59 – 158 µg%	9 – 27 µmoli/l
Feritina (bărbați)	8 – 120 ng/ml	
Feritina (femei premenopauză)	8 – 120 ng/ml	
Feritina (femei postmenopauză)	30 – 300 ng/ml	

*Valoarea superioară a normalului depinde de prezența factorilor de risc și a patologiei cardiovasculare asociate

DENUMIREA INVESTIGAȚIEI	Valori normale
Imunoglobulina IgG	700 – 1600 mg%
Imunoglobulina IgA	70 – 400 mg%
Imunoglobulina IgM	90 – 120 mg%
Fracțiunea C_3 a complementului	90 – 210 mg%
Fracțiunea C_4 a complementului	10 – 40 mg%
Crioglobuline	Absent
Proteina C reactivă (CRP)	<10 mg%
Anti-streptolizina O (ASLO)	<200 UI/ml
Factor reumatoid (FR)	<25 UI/ml
Excreție urinară de albumină	<30 mg/24h
Prealbumina	0.2 – 0.4 g/l
Transferina	2.0 – 3.6 g/l
Anticorpi anti-ADN dublu catenar	< 40 UI/ml
Anticorpi c-ANCA	<15 UI/ml
Anticorpi p-ANCA	<12 UI/ml
Anticorpi anticardiolipinici	<4 UI/ml
TSH	0.5 – 7.0 μUI/ml
PTH intact	10 – 71 pg/ml
AgHBs	Absent
Ac antiHCV	Absent
Anticorpi anti-citomegalovirus (IgG)	<9 UI/ml
Anticorpi anti-citomegalovirus (IgM)	<9 UI/ml
Complexe imune circulante (CIC)	<16 μgEq/ml
Antigen prostatic specific (PSA)	< 4.5 ng/ml
Anticorpi anti membrană bazală glomerulară (MBG)	< 15 UI/ml

Anexa II. Ajustarea dozelor de medicamente la pacienții cu insuficiență renală

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
AINS şi inhibitori COX-2								
Acetaminofen	Hepatic	20-30	2/2	q4h	q6h	q8h	Fără	Fără
Aspirină	Hepatic/renal	80-90	2-3/ neschimbat	q4h	q4-6h	A se evita	Doza după HD	Fără
Celecoxib	Hepatic	97	11/ neschimbat	?	A se evita	A se evita	?	?
Ibuprofen	<1	99	2/ neschimbat	100%	100%	100%	Fără	Fără
Rofecoxib	Hepatic	85	17/ neschimbat	25 mg qd	A se evita	A se evita	?	?
Antimicrobiene								
Aminoglicozide (cu doze zilnice multiple)								
Amikacina	95	<5	1,4-2,3/ 17-150	60-90% q12h **sau** 100% q12-24h	30-70% q12-18h **sau** 100% q24-48h	20-30% q24-48h **sau** 100% q48-72h	½ doza totală după HD	15-20 mg/L/zi
Gentamicina	95	<5	1,8/ 20-60	60-90% q8-12h **sau** 100%	30-70% q12h **sau** 100% q24-	20-30% q24-48h **sau** 100%	½ doza totală după HD	3-4 mg/L/zi

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
				q12-24h	48h	q48-72h		
Streptomicina	70	35	2,5/100	q24h	q24-72h	q27-96h	½ doza totală	20-40 mg/L/zi
Tobramicina	95	<5	2,5/ 27-60	60-90% q8-12h	30-70% q12h	20-30% q24-48h	⅔ Doza totală	3-4 mg/L/zi
Carbapenemi								
Imipenem	20-70	13-21	1,0/4,0	100%	50%	25%	Doza după HD	50%
Cefalosporine								
Cefaclor	70	25	1,0/3,0	100%	50-100%	50%	250 mg după HD	250 mg q8-12h
Cefazolin	75-95	80	2/ 40-70	q8h	q12h	q24-48h	0,5-1,0 g după HD	0,5 g q12h
Cefotaxim	60	37	1,0/15	q6h	q8-12h	q24h	1 g după HD	1g/zi
Ceftazidim	60-85	17	1,2/ 13-25	q8-12h	q24-48h	q24h	1 g după HD	0,5 g/zi
Ceftriaxona	30-65	90	7-9/ 12-24	100%	100%	100%	Doza după HD	750 mg q12h
Cefalexin	98	20	0,7/16	q8h	q12h	q12h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
Macrolide								
Azitromicina	6-12	8,0-50,0	10-60/ ?	100%	100%	100%	Fără	Fără
Claritromicina	15	70	2,3-6,0/ ?	100%	75%	50-70%	Doza după HD	Fără
Eritromicina	15	60-90	1,4/ 5-6	100%	100%	50-70%	Fără	Fără
Diverse								
Clindamicina	10	60-95	2-4/3-5	100%	100%	100%	Fără	Fără
Metronidazol	20	20	6-14/ 7-21	100%	100%	50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Sulfametoxazol	70	50	10/ 20-50	q12h	q18h	q24h	1 g după HD	1 g/zi
Trimetoprim	40-70	30-70	9-13/ 20-49	q12h	q18h	q24h	Doza după HD	-
Vancomicina	90-100	10-50	6-8/ 200	500 mg q12h	500 mg q24-48h	500 mg q48-96h	Doza pentru RFG < 10	Doza pentru RFG < 10
Peniciline								
Amoxicilina	50-70	15-25	2,3/ 5-20	q8h	q8-12h	q24h	Doza după HD	250 mg q12h
Ampicilina	30-70	20	1,5/ 7-20	q6h	q6-12h	q12-24h	Doza după HD	250 mg q12h

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
Aztreonam	75	45-60	2,9/ 6-8	100%	50-75%	25%	0,5 g după HD	Doza pentru RFG < 10
Nafcilina	36	85	0,5/ 1,2	100%	100%	100%	Fără	Fără
Penicilina G	60-85	<5	0,5/ 6-20	100%	75%	20-50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Chinolone								
Ciprofloxacin	50-70	20-40	3-6/ 6-9	100%	50-75%	50%	250 mg q12h	250 mg q12h
Levofloxacin	67-87	24-38	4-8/ 76	100%	500 mg inițial apoi 250 mg q24-48h	500 mg inițial apoi 250 mg q48h	Doza pentru RFG < 10	Doza pentru RFG < 10
Tetracicline								
Doxicilina	35-45	80-90	20/ 18-25	100%	100%	100%	Fără	?
Antifungice								
Fluconazol		12	22/ ?	100%	100%	100%	200 mg după HD	Doza pentru RFG < 10
Capsofungin		97	Faza β 9-11 h apoi	100%	100%	100%	Fără	?

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
			40-50h/ fără schimbare					
Antiparazitare								
Clorochina	40	50-65	4/ 5-50 zile	100%	100%	50%	Fără	Fără
Antituberculoase								
Etambutol	75-90	10-30	4-7/ 15	q24h	q24-36h	q48h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Izoniazida	5-30	4-30	0,7-4,0/ 8-17	100%	100%	50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Pirazinamida	1-3	0,5	54/?	100%	A se evita	A se evita	A se evita	A se evita
Rifampicina	15-30	60-90	1,5/ 1,8-11	100%	50-100%	50%	Fără	Doza pentru RFG < 10
Antivirale								
Aciclovir (prodrog = valaciclovir)	40-70	15-30	2,1-3,5/ 19	5 mg/kg q8h	5 mg/kg q12h	5 mg/kg q24h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Foscarnet	85	17	3/ prelungit	28 mg/kg	15 mg/kg	6 mg/kg	Doza după HD	Doza pentru RFG

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
								< 10
Ganciclovir (prodrog = valganciclovir)	90-100	1-2%	3,6/ 30	q12h	q24-48h	q48-96h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Lamivudina	68-71	36	5-7/ 15-35	150 mg q12h	100 mg q zi	100 mg q zi	Doza după HD	?
Ribavirin	10-40	0	30-60/?	100%	100%	50%	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Valaciclovir (prodrog al aciclovir)	<12%	13,5-18,0	2,5/3,3	1 g q8h	1 g q12-24h	0,5 g q24h	Doza după HD	Doza pentru RFG < 10
Medicamente cardiovasculare								
Antiaritmice								
Amiodarona	<5	96	14-120 zile/ neschimbat	100%	100%	100%	Fără	Fără
Digoxin	76-85	20-30	36-44/ 80-120	100% q24h	25-75% q36h	10-25% q48h	Fără	Fără
Dobutamina	<10	?	2 min/ ?	100%	100%	100%	?	?
Lidocaina	10	60-66	2,2/ 3,0	100%	100%	100%	Fără	Fără
Mexiletin	10	70-75	8/ 13-16	100%	100%	50-75%	Fără	Fără

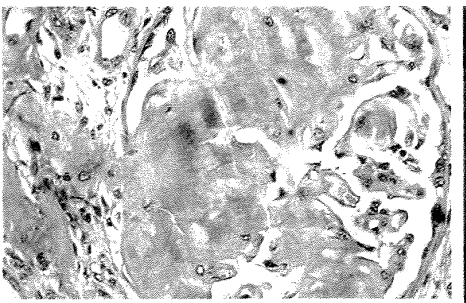
Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
Propafenona	<1	>95	12/?	100%	100%	100%	Fără	Fără
Sotalol	60	<1	?	100%	30%	15-30%	80 mg	Fără
Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)								
Benazepril	20	95	22/30	100%	75-100%	50%	25-30%	Fără
Captopril	30-40	25-30	1,9/ 21-32	100% q8-12h	75% q12-18h	50% q24h	25-30%	Fără
Enalapril	43	50-60	24/ 34-60	100% q8-12h	75-100%	50%	20-25%	Fără
Fosinopril	<1	95	11-12/12-20	100%	100%	75%	Fără	Fără
Lisinopril	80-90	0-10	12,6/ 40-50	100%	50-75%	25-50%	20%	Fără
Quinapril	30	97	1-2/ 6-15	100%	75-100%	50%	25%	Fără
Ramipril	10-21	55-70	5,8/ 15,0	100%	50-75%	25-50%	20%	Fără
Blocanți ai receptorilor de angiotensină								
Candesartan	33	99	9/?	100%	Initial 2 mg, titrat fcț de TA (16 mg)	?	?	?
Irbesartan	20	90	12-20/?	100%	Start 75 mg, titrat fcț de TA	?	?	?

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
Losartan	10	30	3/4	100%	100%	100%	Fără	Fără
Beta-blocanți								
Atenolol	>90	3	6,7/ 15-35	100% q24h	50% q48h	30-50% q96h	25-50%	Fără
Carvedilol	<2	95	5-8/ neschimbat	100%	100%	100%	Fără	Fără
Metoprolol	5	8	3,5/ 2,5-4,5	100%	100%	100%	50 mg	Fără
Blocanți ai canalelor de calciu								
Amlodipina	<10	>95	30-50/ 50	100%	100%	100%	Fără	Fără
Diltiazem	<10	98	2-8/ 3,5	100%	100%	100%	Fără	Fără
Nicardipina	<1	98-99	5/ 5-7	100%	100%	100%	Fără	Fără
Nifedipina	<10	97	5,5/ 5-7	100%	100%	100%	Fără	Fără
Verapamil	<10	83-93	3-7/ 2,4-4,0	100%	100%	100%	Fără	Fără
Agenți cu acțiune centrală								
Clonidina	45	20-40	6-23/ 38-42	100%	100%	100%	Fără	Fără
Metildopa	25-40	<15	1,5-6,0/ 6-16	q8h	q8-12h	Q12-24h	250 mg	Fără
Medicamente antiulceroase / inhibitori de pompă de protoni								
Omeprazol	<1	95	0,5-1,0/	100%	100%	100%	?	?

Medicamentul	Excreție nealterată (%)	Legarea de proteine (%)	$T_{½}$ N / Afectare renală (h)	Ajustarea dozei/frecvenței administrării funcție de RFG (ml/min)			Doza suplimentară pentru	
				RFG > 50	RFG 10-50	RFG < 10	HD	Dializă peritoneală
			neschimbat					
Famotidina	65-80	15-22	2,5-4,0/12-19	50%	25%	10%	Fără	Fără
Ranitidina	80	15	1,5-3,0/6-9	75%	50%	25%	50%	Fără
Antidiabetice								
Clorpropamida	47	91-99	24-48/ 50-200	50%	A se evita	A se evita	?	?
Glipizid	4,5-7,0	97	3-7/?	100%	100%	100%	?	?
Gliburid	50	99	1,4-2,9/?	?	A se evita	A se evita	Fără	Fără
Metformin	90-100	Neglijabil	1-5/ prelungit	50%	25%	A se evita	?	?
Rosiglitazona	Hepatic	99	3-4/ neschimbat	100%	100%	100%	100%	?
Hipolipemiante								
Atorvastatin	<2	>98	14/?	?	?	?	?	?
Gemfibrozil	Fără	97-99	7,6/ neschimbat	100%	100%	100%	Fără	?
Simvastatin	<0,5	>95	?	100%	100%	100%	?	?

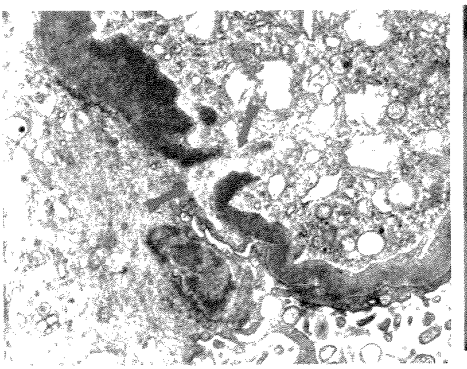
Clearance creatinină	>80	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	<10
Doza de antibiotic	Doza q24h (mg/kg)				Doza q48h/mg/kg)		
Amikacină/ Kanamicină	15,0	12,0	7,5	4,0	7,5	4,0	3,0
Gentamicină/ Tobramicină	5,1	4,0	3,5	2,5	4,0	3,0	2,0

PLANȘE

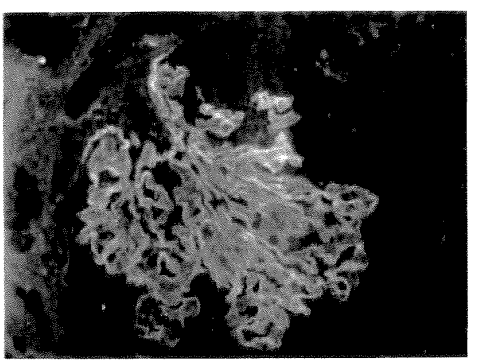


1. Amiloidoză glomerulară.
(Roşu Congo)

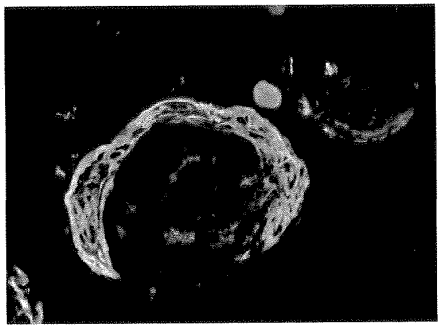
2. Amiloidoză renală. Birefringenţă
caracteristică galben-verde.
(Roşu Congo, lumină polarizată)



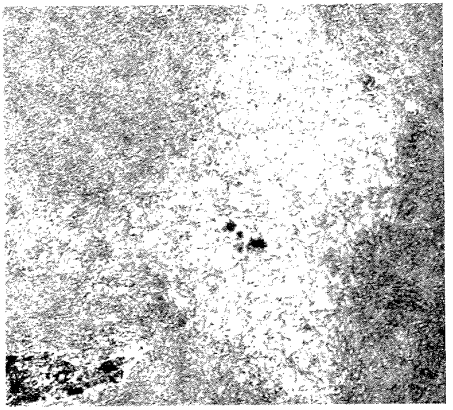
3. Sindrom Goodpasture.
Ruptura focală a MBG. (ME)



4. Sindrom Goodpasture.
Depozite de IgG difuze, liniare,
de-a lungul MBG. (IF indirectă)

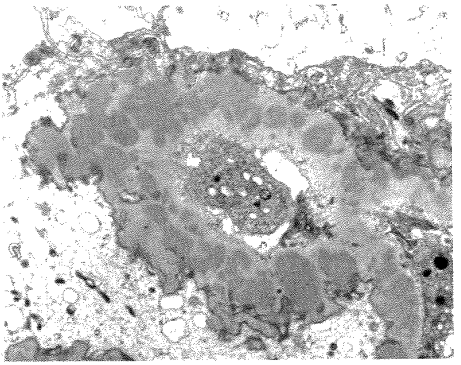


5. Crescent circumferențial.
(IF indirectă cu Ig anti-fibrină)

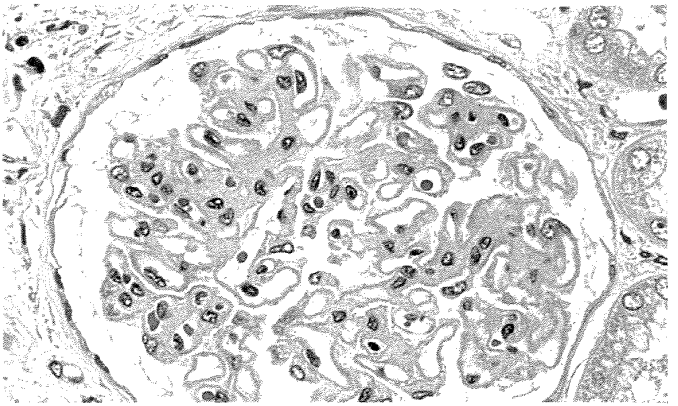


6. Amiloidoză. Fibrile neramificate,
cu diametrul de 7-10 nm. (ME)

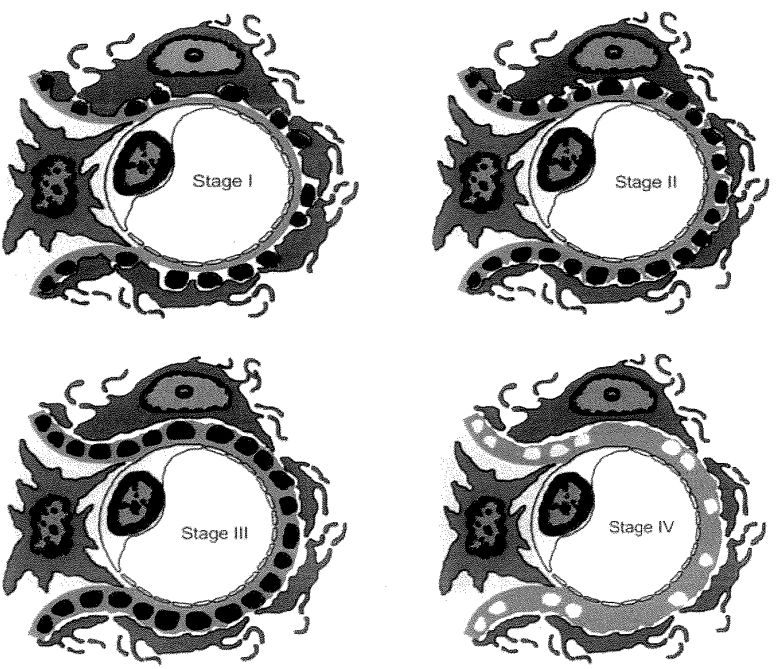
7. Nefropatie membranoasă. Prelungiri
("spikes") perpendiculare
pe versantul extern al MBG.
(Colorație argentică)



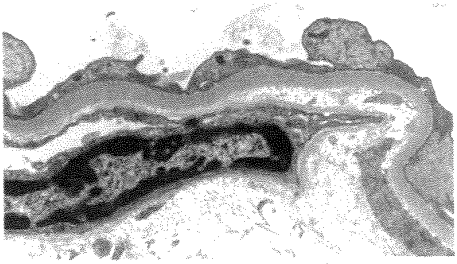
Nefropatie membranoasă.
Îngroşarea MBG, cu numeroase complexe
imune intramembranoase
(stadiul II-III). (ME)



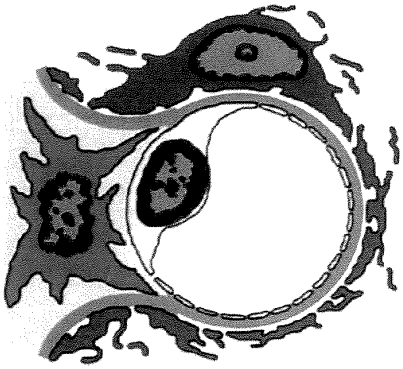
9. Nefropatie membranoasă.
Îngroşarea uniformă a capilarelor glomerulare. (HE, × 400).



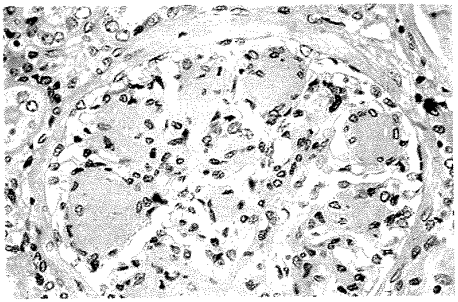
10. Nefropatie membranoasă (desen).



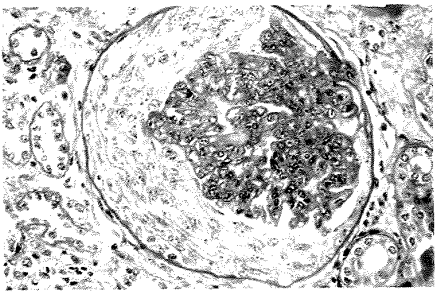
11. Glomerulopatie cu leziuni minime. Fuziunea pedicelelor (ME).



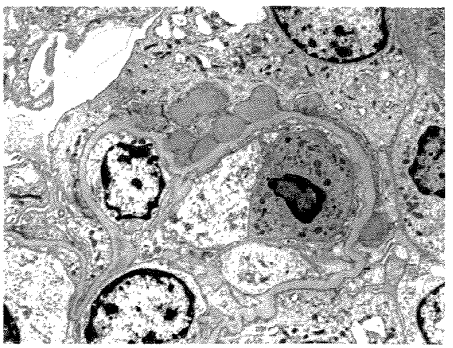
12. Glomerulopatie cu leziuni minime (desen). Fuziunea pedicelelor.



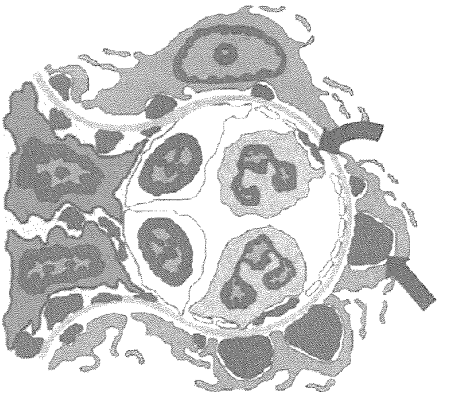
13. Glomeruloscleroză diabetică nodulară (Kimmelstiel-Wilson).



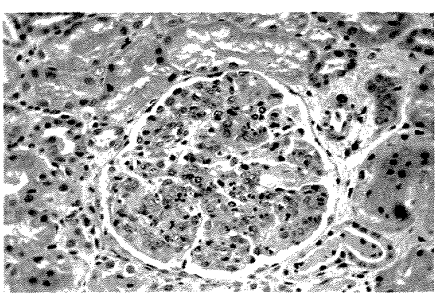
14. GN crescentică. Glomerul comprimat de un crescent circumferenţial. (PAS).



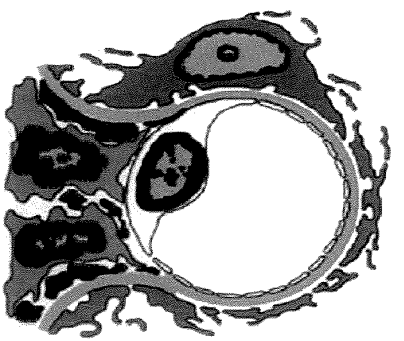
15. GN acută post-streptococică. Depozite imune mari subepiteliale ("humps"). (ME).



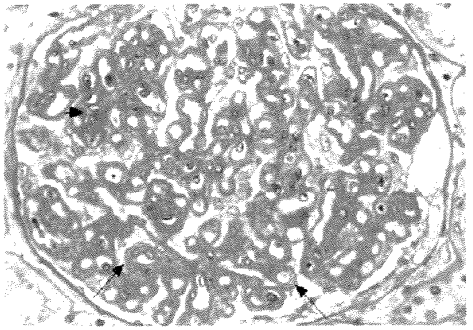
16. GN acută post-streptococică (desen). Depozite dense nodulare mari ("humps") (săgeata dreaptă), depozite subendoteliale (săgeata curbă) şi depozite mezangiale. Hipercelularitate endocapilară, determinată de infiltrat inflamator cu neutrofile şi proliferare endotelială şi mezangială.



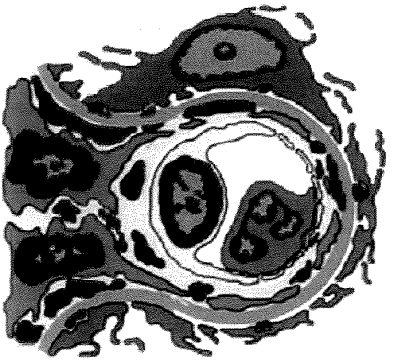
17. GN acută post-streptococică. Leziuni proliferative mezangiale şi infiltrat cu neutrofile. Accentuarea lobulaţiei glomerulare.



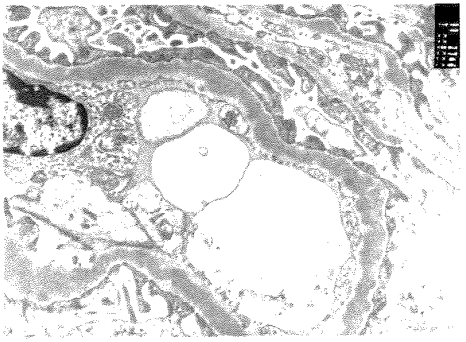
18. GN mezangială (nefropatie cu IgA) (desen).



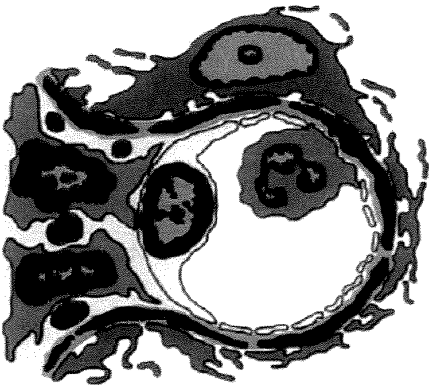
19. Hipercelularitate endocapilară severă şi îngroşarea difuză a MBG.



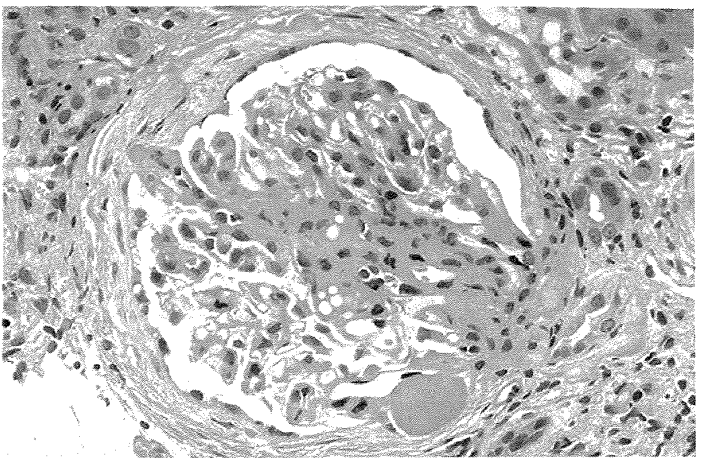
20. GN membrano-proliferativă tip I (desen).



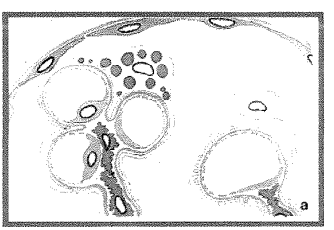
21. GN membrano-proliferativă tip II. Depozite electron-dense "în bandă" în interiorul MBG. (ME).



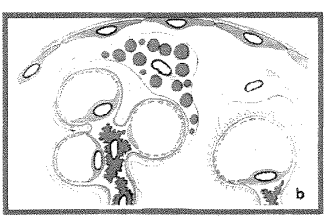
22. GN membrano-proliferativă tip II (desen).



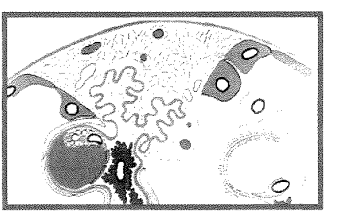
23. Hialinoză în zona centrală a glomerulului.



Stadiu I – stergerea pedicelelor, celule podocitare hipertrofiate, cu numeroase vacuole

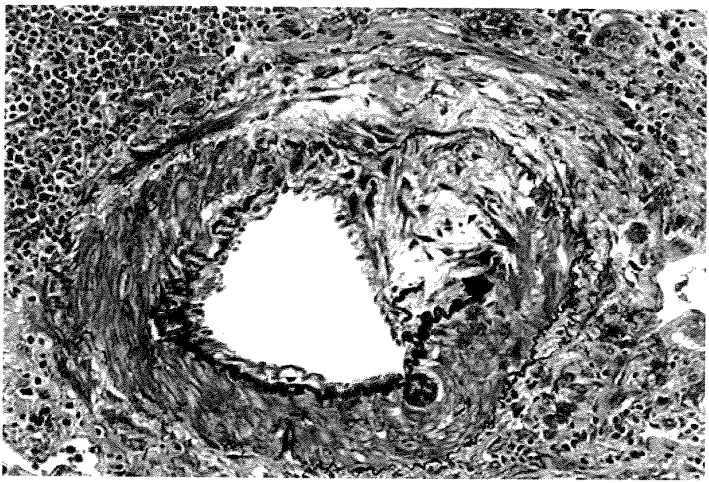


Stadiul II – Podocitul se detaseaza de MBG si sintetizeaza o matrice care formeaza un halou subpodocitar

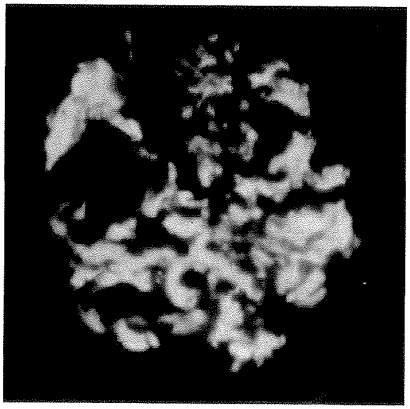


Stadiul III – Sinechie scleroasa intre MBG si capsula Bowman denudata. Hialinoza capilara

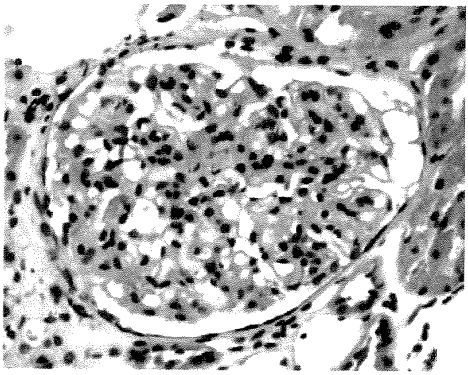
24. GSFS (reprezentare schematică).



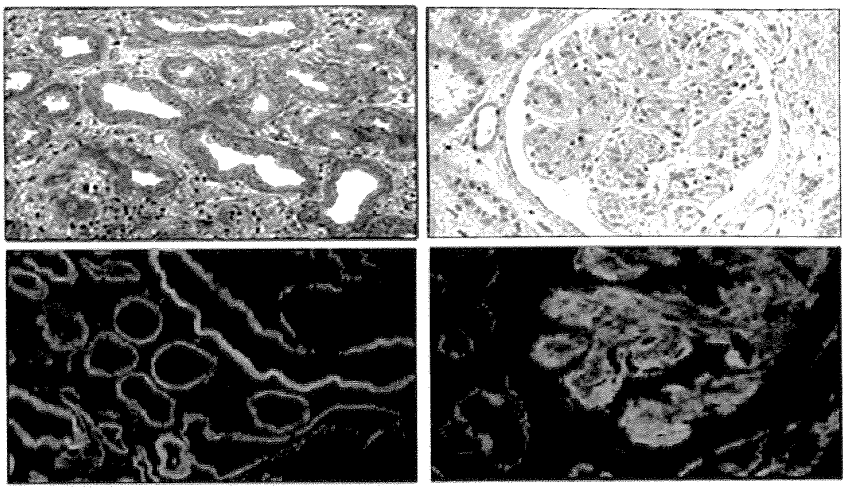
25. Granulomatoză Wegener. Arteriolă.
Ruptura focală a limitantei elastice interne
şi înlocuirea structurii pertetelui vascular cu ţesut conjunctiv.
(coloraţie van Gieson).



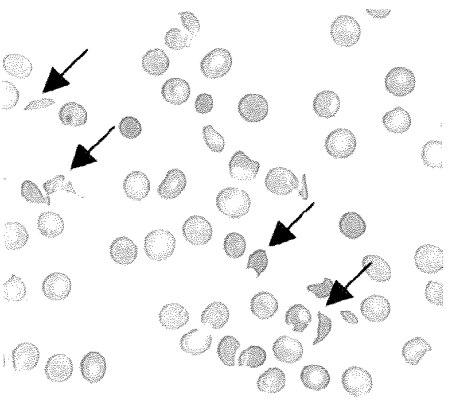
26. Nefropatie cu IgA.
Depozite mezangiale de IgA în IF.



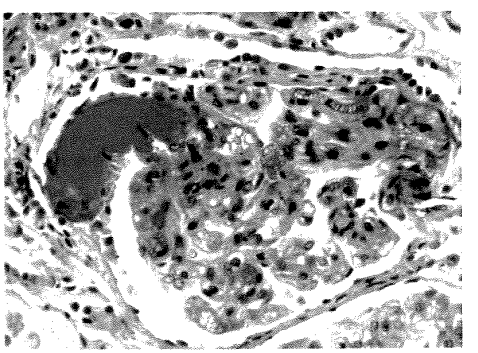
27. Nefropatie cu IgA.
Expansiune globală marcată
a matricii mezangiale şi uşoară creştere a
celularităţii mezangiale. (HE, × 400).



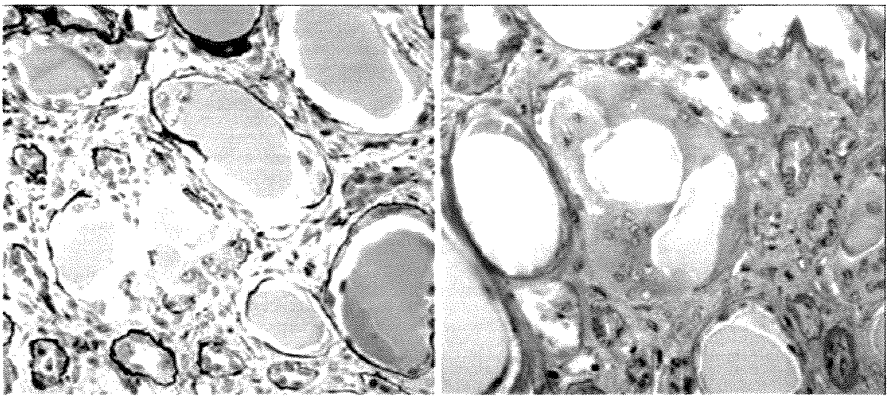
28. Boala depozitelor de lanţuri uşoare de Ig. Îngroşarea severă a MB tubulare şi fibroză interstiţială marcată (stânga sus). Glomeruloscleroză nodulară (dreapta sus). Depozite de lanţuri uşoare kappa, evidenţiate prin IF, în MB tubulară (stânga jos) şi în nodulii glomerulari (dreapta jos).



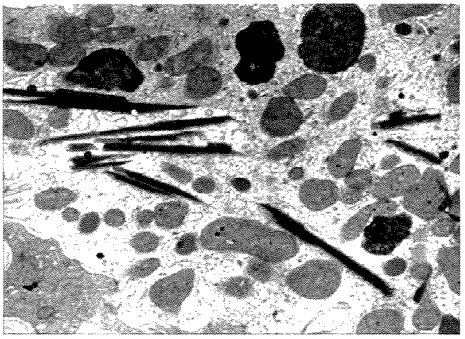
29. Microangiopatie trombotică. Frotiu sangvin, evidenţiind numeroase schizocite (fragmente de eritrocite).



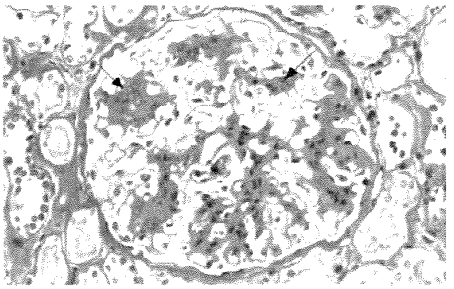
30. Microangiopatie trombotică. Trombi plachetari în lumenele capilarelor glomerulare (în roşu). Arteriolă obstruată de un trombus voluminos (în stânga). (× 1 000)



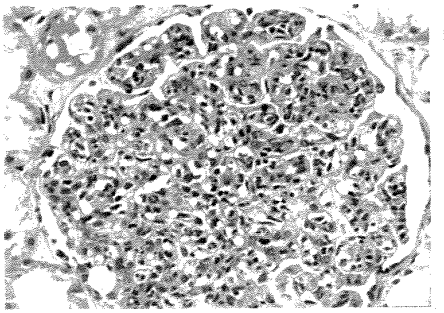
31. Mielom multiplu. Tubulopatie mielomatoasă. În stânga, cilindri mielomatoşi în lumenele tubulare şi rupturi focale ale MB tubulare (coloraţie Jones). În dreapta, cilindri înconjuraţi de o reacţie inflamatorie cu celule gigante şi distrucţia aproape totală a MB tubulare (PAS).



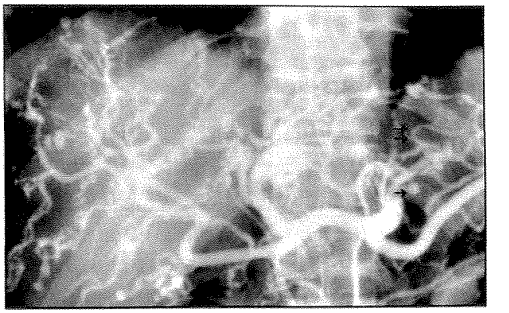
32. Mielom multiplu. Tubulopatie proximală (sindrom Fanconi). Cristale de lanţuri uşoare în celulele epiteliale tubulare. (ME).



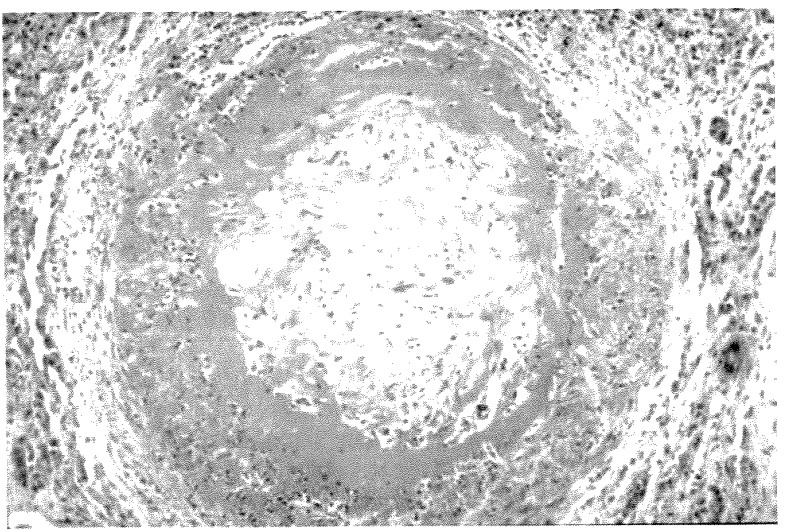
33. Nefropatie lupică cu proliferare celulară mezangială (clasa II).



34. Nefropatie lupică proliferativă
difuză (clasa IV).
Hipercelularitate glomerulară globală.



35. Poliarterită nodoasă.
Angiografie hepatică.
Pseudoanevrisme multiple.



36. Poliarterită nodoasă. Necroză fibrinoidă (material eozinofil)
în intima şi media unei arteriole musculare,
al cărei lumen este obstruat de un ţesut de granulaţie.

LEGENDĂ PLANŞE

1. Amiloidoză glomerulară. (Roşu Congo).
2. Amiloidoză renală. Birefringenţă caracteristică galben-verde. (Roşu Congo, lumină polarizată).
3. Sindrom Goodpasture. Ruptura focală a MBG. (ME).
4. Sindrom Goodpasture. Depozite de IgG difuze, liniare, de-a lungul MBG. (IF indirectă).
5. Crescent circumferenţial. (IF indirectă cu Ig anti-fibrină).
6. Amiloidoză. Fibrile neramificate, cu diametrul de 7-10 nm. (ME).
7. Nefropatie membranoasă. Prelungiri ("spikes") perpendiculare pe versantul extern al MBG. (Colorație argentică).
8. Nefropatie membranoasă. Îngroşarea MBG, cu numeroase complexe imune intramembranoase (stadiul II-III). (ME).
9. Nefropatie membranoasă. Îngroşarea uniformă a capilarelor glomerulare. (HE, × 400).
10. Nefropatie membranoasă (desen).
11. Glomerulopatie cu leziuni minime. Fuziunea pedicelelor (ME).
12. Glomerulopatie cu leziuni minime (desen). Fuziunea pedicelelor.
13. Glomeruloscleroză diabetică nodulară (Kimmelstiel-Wilson).
14. GN crescentică. Glomerul comprimat de un crescent circumferenţial. (PAS).
15. GN acută post-streptococică. Depozite imune mari subepiteliale ("humps"). (ME).
16. GN acută post-streptococică (desen). Depozite dense nodulare mari ("humps") (săgeata dreaptă), depozite subendoteliale (săgeata curbă) şi depozite mezangiale. Hipercelularitate endocapilară, determinată de infiltrat inflamator cu neutrofile şi proliferare endotelială şi mezangială.
17. GN acută post-streptococică. Leziuni proliferative mezangiale şi infiltrat cu neutrofile. Accentuarea lobulaţiei glomerulare.
18. GN mezangială (nefropatie cu IgA) (desen).
19. Hipercelularitate endocapilară severă şi îngroşarea difuză a MBG.
20. GN membrano-proliferativă tip I (desen).
21. GN membrano-proliferativă tip II. Depozite electron-dense "în bandă" în interiorul MBG. (ME).

22. GN membrano-proliferativă tip II (desen).
23. Hialinoză în zona centrală a glomerulului.
24. GSFS (reprezentare schematică).
25. Granulomatoză Wegener. Arteriolă. Ruptura focală a limitantei elastice interne şi înlocuirea structurii pertetelui vascular cu ţesut conjunctiv. (colorație van Gieson).
26. Nefropatie cu IgA. Depozite mezangiale de IgA în IF.
27. Nefropatie cu IgA. Expansiune globală marcată a matricii mezangiale şi uşoară creştere a celularității mezangiale. (HE, × 400).
28. Boala depozitelor de lanțuri uşoare de Ig. Îngroşarea severă a MB tubulare şi fibroză interstițială marcată (stânga sus). Glomeruloscleroză nodulară (dreapta sus). Depozite de lanțuri uşoare kappa, evidențiate prin IF, în MB tubulară (stânga jos) şi în nodulii glomerulari (dreapta jos).
29. Microangiopatie trombotică. Frotiu sangvin, evidențiind numeroase schizocite (fragmente de eritrocite).
30. Microangiopatie trombotică. Trombi plachetari în lumenele capilarelor glomerulare (în roşu). Arteriolă obstruată de un trombus voluminos (în stânga). (× 1 000).
31. Mielom multiplu. Tubulopatie mielomatoasă. În stânga, cilindri mielomatoşi în lumenele tubulare şi rupturi focale ale MB tubulare (colorație Jones). În dreapta, cilindri înconjurați de o reacție inflamatorie cu celule gigante şi distrucția aproape totală a MB tubulare (PAS).
32. Mielom multiplu. Tubulopatie proximală (sindrom Fanconi). Cristale de lanțuri uşoare în celulele epiteliale tubulare. (ME).
33. Nefropatie lupică cu proliferare celulară mezangială (clasa II).
34. Nefropatie lupică proliferativă difuză (clasa IV). Hipercelularitate glomerulară globală.
35. Poliarterită nodoasă. Angiografie hepatică. Pseudoanevrisme multiple.
36. Poliarterită nodoasă. Necroză fibrinoidă (material eozinofil) în intima şi media unei arteriole musculare, al cărei lumen este obstruat de un ţesut de granulație.